



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**GABRIELLA BARROSO SOUZA**

**SÍNTESE DE CHALCONAS POR CONDENSAÇÃO DE CLAISEN  
SCHMIDT: UM ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA *versus*  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

***SYNTHESIS OF CHALCONES BY CLAISEN SCHMIDT  
CONDENSATION: A STUDY OF STRUCTURE *versus*  
BIOLOGICAL ACTIVITIES RELATIONSHIP***





**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**GABRIELLA BARROSO SOUZA**

**SÍNTESE DE CHALCONAS POR CONDENSAÇÃO DE CLAISEN  
SCHMIDT: UM ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA *versus*  
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Química, da Universidade Federal de  
Sergipe, para a obtenção do título de  
Mestre em Química.

**Orientador: Prof. Dr. Péricles Barreto Alves**

**Coorientador: Prof. Dr. André Luís Bacelar Silva Barreiros**

***SYNTHESIS OF CHALCONES BY CLAISEN SCHMIDT  
CONDENSATION: A STUDY OF STRUCTURE *versus*  
BIOLOGICAL ACTIVITIES RELATIONSHIP***

*Master dissertation presented to the  
Graduate Programm in Chemistry of  
the Federal University of Sergipe to  
obtain MSc. in Chemistry*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S729s Souza, Gabriella Barroso  
Síntese de chalconas por condensação de Claisen Schmidt: um estudo da relação estrutura *versus* atividades biológicas / Gabriella Barroso Souza; orientador Péricles Barreto Alves - São Cristóvão, 2019.  
159 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Sergipe, 2019.

1. Compostos orgânicos. 2. Cetonas. 3. Larvas. 4. Protozoário patogênico. 5. Bactericidas. 6. Antimicóticos. 7. Micro-organismos - Efeito dos antibióticos. 8. Medicamentos. 9. Biossíntese. I. Alves, Péricles Barreto orient. II. Título.

CDU 547.594-044.962



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
Programa de Pós-Graduação em Química  
PPGQ



### FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado de GABRIELLA BARROSO SOUZA apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Sergipe em 15/02/2019.

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. PERICLES BARRETO ALVES  
Departamento de Química – UFS

  
\_\_\_\_\_  
Prof.ª Dr.ª VALERIA REGINA DE SOUZA MORAES  
Departamento de Química – UFS

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. MAURICIO MORAES VICTOR  
Universidade Federal da Bahia – UFBA

**SÃO CRISTÓVÃO - SE**  
**FEVEREIRO, 2019**

## RESUMO

A diversidade de doenças tropicais negligenciadas (DTN) tornou-se uma grande ameaça, levando milhões de pessoas a óbito. Os principais fatores que contribuem para a ocorrência dessas enfermidades são mudanças climáticas, falta de planejamento urbano, ausência de saneamento básico e o uso indiscriminado de inseticidas. A utilização de agentes químicos com elevados potenciais farmacodinâmicos mostra-se uma alternativa eficaz no tratamento e prevenção de diversos problemas de saúde. Neste contexto, chalconas sintéticas são moléculas promissoras no desenvolvimento de protótipos para obtenção de fármacos, devido à sua gama de atividades biológicas. Buscando contribuir com a diversidade de moléculas sintéticas e com o estudo estrutura *versus* atividade de substâncias bioativas, este trabalho visou à síntese e caracterização por técnicas espectroscópicas e cromatográficas de uma série de chalconas obtidas por condensação de Claisen- Schmidt. São elas: (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (**C-1**), (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-2**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (**C-3**), (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-4**), (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-5**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-6**), (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-7**), (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-8**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (**C-9**) e (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (**C-10**), sendo a última inédita.

As chalconas sintetizadas foram submetidas a testes de atividade larvícida, anti-protozoária, antibactericida e antifúngica. Em todos os ensaios mencionados, as atividades biológicas dessas substâncias relacionaram-se com a presença dos anéis aromáticos ligados à enona, seus substituintes e suas respectivas posições no anel.

Palavras-chave: Chalconas, atividade larvícida, atividade anti-protozoária, atividade antibactericida, atividade antifúngica.

## **ABSTRACT**

*The diversity of neglected tropical diseases (NTDs) has become a major threat, causing millions of people to die annually reported by World Health Organization (WHO). Climate change, urbanization, the incorrect treatment of domestic and industrial wastes and the use of insecticides has been some of the factors that contribute to the occurrence of these diseases. The application of chemical compounds which present pharmacological potential activity has been shown as an efficient alternative for the treatment and prevention of several health problems. In this context, synthesized chalcones are considered promising molecules, once they have been widely used in the development of prototypes for the production of drugs, due to its range of biological activities. Aiming to contribute on the development of synthesized molecules and with the study structure versus activity of bioactive substances, this study performed the synthesis and characterization by spectroscopic and chromatographic techniques ten chalcones obtained by Claisen Schmidt condensation: (E)-1,3-diphenyl-prop-2-en-1-one (C-1), (E)-1-phenyl-3-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one (C-2), (E)-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-prop-2-en-1-one (C-3), (E)-1-(benzo[d]-[1,3]-dioxol-6-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one (C-4), (E)-1-phenyl-3- $\alpha$ -naphthylprop-2-en-1-one (C-5), (E)-1-(4-methoxyphenyl)-3- $\alpha$ -naphthylprop-2-en-1-one (C-6), (E)-1,3-Bis-(4-methoxyphenyl)-prop-2-en-1-one (C-7), (E)-1-(benzo [d] -[1,3] dioxol-6-yl)-3- $\alpha$ -naphthylprop-2-en-1-one (C-8), (E)-1-(4-methoxyphenyl)-3-(2-furanyl) prop-2-en-1-one (C-9) and (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-yl)-3-(2-furanyl)-prop-2-en-1-one (C-10), the last unpublished.*

*The chalcones were subjected to larvicidal tests, anti-protozoal, antibacterial and antifungal activity. In all the tests, the biological activities of these substances associated to presence of the aromatic rings attached to the enone, their substituents and their respective ring positions.*

**Keywords:** Chalcones, larvicidal activity, anti-protozoal activity, antibacterial activity, antifungal activity.

## SUMÁRIO

1.0. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. Fármacos Sintéticos e Semi-Sintéticos .....	6
1.2. <i>Aedes aegypti</i> .....	9
1.3. <i>Phytomonas serpens</i> .....	11
1.4. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (SARM) .....	14
1.5. <i>Candida albicans</i> .....	15
1.6. <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	16
1.7. <i>Trichophyton rubrum</i> .....	17
2.0. REVISÃO DA LITERATURA .....	18
2.1. Flavonoides.....	18
2.2. Chalconas .....	21
3.0. OBJETIVOS .....	28
3.1. OBJETIVO GERAL .....	28
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
4.0. METODOLOGIA.....	29
4.1. Reagentes.....	29
4.2. Procedimento geral para síntese das chalconas.....	29
4.3. Ensaios larvicidas em <i>Aedes aegypti</i> .....	30
4.3.1. Obtenção dos ovos .....	30
4.3.2. Eclosão das larvas.....	30
4.3.3. Preparo das soluções estoque dos compostos .....	30
4.3.4. Exposição das larvas .....	31
4.3.5. Análise Estatística.....	31
4.4. Ensaios parasitários em promastigotas de <i>Phytomonas serpens</i> .....	31
4.4.1. Obtenção e cultivo de <i>P. serpens</i> .....	32
4.4.2. Preparo das soluções estoque dos compostos .....	32
4.4.3. Exposição das células promastigotas de <i>P. serpens</i> .....	32
4.5. Ensaios Microbiológicos.....	33
4.5.1. Preparo das soluções estoque dos compostos .....	33
4.5.2. Crescimento de fungos e determinação da Concentração Mínima Inibitória das chalconas .....	33
4.5.3. Crescimento de bactérias e determinação da Concentração Mínima Inibitória das chalconas .....	34

4.6. EQUIPAMENTOS .....	35
4.6.1. Ponto de fusão.....	35
4.6.2. Espectrometria de absorção na região do infravermelho (FTIR) .....	35
4.6.3. Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas/ Detector de ionização em chama (CG/EM/DIC).....	35
4.6.4. CG/DIC .....	36
4.6.5 CG/EM .....	36
4.6.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°). .....	36
4.6.7 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR).....	37
5.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
5.1. SÍNTESE.....	38
5.2. Caracterização das Chalconas .....	40
5.2.1. Caracterização da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) .....	40
5.2.2 Caracterização da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2). .....	47
5.2.3. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3). .....	54
5.2.4 Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).....	61
5.2.5. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5). .....	68
5.2.6. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6). .....	76
5.2.7. Caracterização da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7) .....	85
5.2.8. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) .....	92
5.2.9. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9).....	101
5.3.0. Caracterização da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) .....	109
5.3. Ensaios larvicidas sobre o <i>Aedes aegypti</i> .....	117
5.4. Ensaios parasitários em <i>Phytomonas serpens</i> .....	119
5.5. Ensaios microbiológicos.....	121
( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona .....	122
6.0. CONCLUSÃO.....	124
7.0. REFERÊNCIAS .....	125



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação estrutural do Ácido acetilsalicílico (A) e do Taxol (B) .	3
Figura 2: Estruturas moleculares das chalconas C-1 a C-10 .....	5
Figura 3: Representação estrutural da Cimetidina .....	8
Figura 4: Representação do ciclo biológico do <i>Aedes aegypti</i> . ....	10
Figura 5: Representação do ciclo biológico de <i>Phytomonas serpens</i> . ....	12
Figura 6: Principais tipos de plantações infectadas por <i>P. serpens</i> : (A)-café, (B)-coqueiro, (C)-tomate e (D)-dendê. ....	13
Figura 7: Estrutura base de um flavonoide.....	19
Figura 8: Representação estrutural de flavonoides bioativos. ....	20
Figura 9: Estrutura base de uma chalcona.....	21
Figura 10: Principais rotas sintéticas para obtenção de chalconas. ....	22
Figura 11: Representação do ciclo catalítico propostos para as reações de acoplamento cruzado .....	23
Figura 12: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt.....	24
Figura 13: Estruturas de derivados de chalconas candidatos a protótipos de fármacos.....	27
Figura 14: Relação de chalconas sintetizadas. ....	38
Figura 15: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) .....	40
Figura 16: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) .....	41
Figura 17: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) .....	41
Figura 18: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona C-1 obtidos por espectrometria de massas.....	42
Figura 19: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ .....	43
Figura 20: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ . ....	43
Figura 21: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ . ....	44
Figura 22: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ .....	44
Figura 23: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ . ....	45
Figura 24: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ .....	45

Figura 25: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em $\text{CDCl}_3$ .....	46
Figura 26: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2).....	47
Figura 27: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) .....	48
Figura 28: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2).....	48
Figura 29: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) obtidos por espectrometria de massas. ....	49
Figura 30: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .....	50
Figura 31: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos e integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .	50
Figura 32: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos e integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .	51
Figura 33: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .....	51
Figura 34: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .....	52
Figura 35: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .....	52
Figura 36: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em $\text{CDCl}_3$ .....	53
Figura 37: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3).....	54
Figura 38: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) .....	55
Figura 39: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4'-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) .....	55
Figura 40: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) obtidos por espectrometria de massas.....	56
Figura 41: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .....	57
Figura 42: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .....	57
Figura 43: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .....	58

Figura 44: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .	58
Figura 45: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .	59
Figura 46: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em.....	59
Figura 47: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .	60
Figura 48: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em $\text{CDCl}_3$ .	60
Figura 49: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).	61
Figura 50: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).	62
Figura 51: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).	62
Figura 52: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) obtidos por espectrometria de massas.	63
Figura 53: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	64
Figura 54: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	64
Figura 55: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	65
Figura 56: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	65
Figura 57: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	66
Figura 58: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	66
Figura 59: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	67
Figura 60: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em $\text{CDCl}_3$ .	67
Figura 61: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).	68
Figura 62: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).	69
Figura 63: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).	69

Figura 64: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) obtidos por espectrometria de massas.....	70
Figura 65: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	71
Figura 66: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	71
Figura 67: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	74
Figura 68: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	72
Figura 69: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	75
Figura 70: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	75
Figura 71: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).....	76
Figura 72: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	74
Figura 73: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em $\text{CDCl}_3$ .....	75
Figura 74: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).....	76
Figura 75: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).....	77
Figura 76: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).....	77
Figura 77: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) obtidos por espectrometria de massas. ....	78
Figura 78: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	79
Figura 79: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	79
Figura 80: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	80
Figura 81: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em $\text{CDCl}_3$ .....	80
Figura 82: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em $\text{CDCl}_3$ .....	81

Figura 83: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em $\text{CDCl}_3$ .....	81
Figura 84: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	82
Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	82
Figura 86: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	83
Figura 87: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	83
Figura 88: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	84
Figura 89: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em .....	84
Figura 90: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) .....	85
Figura 91: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) .....	86
Figura 92: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) .....	86
Figura 93: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) obtidos por espectrometria de massas. ....	87
Figura 94: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em $\text{CDCl}_3$ .....	88
Figura 95: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da (C-7) ...	88
Figura 96: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em $\text{CDCl}_3$ .....	89
Figura 97: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da .....	89
Figura 98: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 99: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em $\text{CDCl}_3$ .....	90
Figura 100: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ....	91
Figura 101: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em .....	91
Figura 102: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) .....	92
Figura 103: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) .....	95

Figura 104: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8).....	93
Figura 105: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) obtidos por espectrometria de massas.....	95
Figura 106: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	95
Figura 107: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	96
Figura 108: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	96
Figura 109: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	97
Figura 110: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	97
Figura 111: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	98
Figura 112: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	98
Figura 113: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	99
Figura 114: Expansão do espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	99
Figura 115: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em $\text{CDCl}_3$ .....	100
Figura 116: Espectro de absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9).....	101
Figura 117: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) .....	102
Figura 118: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9).....	102
Figura 119: Principais íons de fragmentação da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) obtidos por espectrometria de massas. ....	103
Figura 120: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	104
Figura 121: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	106
Figura 122: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	105
Figura 123: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	105

Figura 124: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	106
Figura 125: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	106
Figura 126: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	107
Figura 127: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	107
Figura 128: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	108
Figura 129: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (DEPT $135^\circ$ ) da ( <i>E</i> )-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-9) em $\text{CDCl}_3$ .....	108
Figura 130: Espectro de Absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) .....	109
Figura 131: Espectro de massas da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10).....	110
Figura 132: Espectro de massas de alta resolução da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) .....	110
Figura 133: Espectro de Absorção na região do infravermelho da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) .....	111
Figura 134: Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	112
Figura 135: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	112
Figura 136: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	113
Figura 137: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 138: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	114
Figura 139: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	114
Figura 140: Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ com integrações da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 141: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	115
Figura 142: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ com deslocamentos da ( <i>E</i> )-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-propen-1-ona (C-10) em $\text{CDCl}_3$ .....	116

Figura 143: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanyl)-propen-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$ . ..... 116



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos, ponto de fusão e fator de retenção das chalconas C-1 a C-10 .....	39
Tabela 2: Atividade bactericida e antifúngica das chalconas C-1 a C-9.....	122
Tabela A1: Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) das chalconas C-1, C-2, C-3, C-4 e C-7. ....	137
Tabela A2: Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) das chalconas C-5, C-6 e C-8 .....	138
Tabela A3: Dados de RMN de $^1\text{H}$ e de $^{13}\text{C}$ (DEPT 135°) das chalconas C-9 e C-10 .....	138

*Dedico com todo o meu amor*

*Aos meus pais Vânia e Lucivaldo,*

*Ao meu irmão Danillo*

*Ao meu filho de quatro patas Frederico.*

***“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”***

***José de Alencar***

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por ser o meu refúgio e fortaleza e principalmente, por me dar forças além do normal para chegar até aqui superando todos os obstáculos.

Ao meu pai Lucivaldo, por sempre ter me dado as maiores e melhores oportunidades para estudar, por sempre me apoiar e estimular a ser uma pessoa e profissional melhor. Você é a minha referência de luta e determinação. Eu te amo!

À minha mãe Vânia, por todo o amor incondicional, amizade (minha melhor amiga), paciência e abnegação, principalmente nos últimos dois anos. Você é o exemplo de mãe, mulher e ser humano que me inspira todos os dias. Eu te amo mainha!

Ao meu irmão e companheiro de vida Danilo, por vibrar com todas as minhas conquistas e por estar ao meu lado sempre, principalmente nos momentos difíceis. Ao seu lado, tudo se torna mais leve e feliz. Você é o melhor irmão do mundo!

Ao amor da minha vida, minha avó Luíza, simplesmente por existir e fazer a minha vida mais feliz.

Ao meu grandão Gi e seus irmãos Júnior e Gisélia e por extensão, à família Santana por todo o amor, parceria, confiança, amizade e força todos esses anos. Muito obrigado por me adotarem (risos). Se não fosse a ajuda de vocês em certos momentos, eu não conseguiria chegar até aqui. Eu amo muito vocês!

Ao meu pai científico André Barreiros e à Marizeth por tantos ensinamentos nesses quase oito anos de orientação, pela amizade e carinho que sempre tiveram comigo. Agradeço eternamente por acreditarem em minha capacidade (principalmente nos momentos em que deixei de acreditar em mim mesma) e contribuir integralmente na construção deste trabalho. Se eu cheguei até aqui, foi graças a vocês!

Não satisfeita em ter um pai científico, ganhei outro (risos). Agradeço ao meu querido orientador Péricles, vulgo Periclão, por toda a confiança, apoio, amizade e aprendizados nesses últimos dois anos. O senhor é uma das pessoas mais competentes, éticas, corretas e justas que eu já conheci no meio acadêmico. Tenho um enorme carinho e admiração por você!

À profa. Dra. Valéria Moraes, que desde o exame de qualificação foi muito gentil, generosa e amorosa comigo, além de contribuir para as melhorias do meu trabalho com muito profissionalismo.

Ao prof. Dr. Emmanoel Vilaça Costa por contribuir com as análises de RMN e HMRS e por todas as vezes que me incentivou a seguir na carreira acadêmica, apesar das dificuldades.

À profa. Dra. Roberta Pereira Miranda Fernandes pela supervisão nos ensaios parasitários e por todo o carinho ao me receber em seu laboratório.

À profa. Dra. Celuta Alviano pela supervisão nos ensaios microbiológicos feitos no Rio de Janeiro e enriquecedoras discussões científicas.

Ao prof. Dr. Sócrates Holanda pela colaboração nos ensaios larvicidas.

Ao meu *squad* formado pela Ingrid, Evelyn, Bárbara, Andreza e Mônica pelos momentos divertidos dentro e fora da UFS e pela força que nós trocamos diariamente umas com as outras. O carinho que eu tenho por vocês não cabe no *latte* (risos).

Às minhas amigas/irmãs de vida, Valéria, Carla, Daniele e Gisele pelo apoio incondicional e por compreenderem as minhas ausências. Amo vocês demais!

Ao Lukas e Alan por me aguentarem desde a graduação e todo o mestrado, principalmente nos meus dias de tpm no laboratório (risos) e pelo cuidado, consideração, torcida e proteção de irmão que vocês sempre tiveram comigo. A amizade que construímos é linda e sincera!

Aos meus queridos colegas do LPPN, a Cássia, o Marcelo, Francisco (sempre atrapalhado), Fernanda e Mariana pelos momentos de alegria e descontração no laboratório, por sempre me passarem forças e energias positivas quando eu achei que não conseguiria.

Ao Xavier, por toda a amizade, companheirismo e confiança que construímos ao longo desses sete anos em que nos conhecemos. Você é muito especial!

Aos amigos que fiz na UFS, Roberta, Renê, Ivory, Daniel, Julian, Jonattas e Fernandinha (minha amiga/parceira de todas as horas) por estarem ao meu lado sempre. Vocês são especiais e estão guardados no meu coração, independente da distância física ou de qualquer outra circunstância.

À UFS e ao PPGQ, por me proporcionarem diversos aprendizados, tanto pessoal quanto profissionalmente e pela infraestrutura fornecida para que eu pudesse executar os meus experimentos desde a iniciação científica até a conclusão do mestrado.

Ao CNPQ, pelo apoio financeiro.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AAS- Ácido acetilsalicílico**

**ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

**AcOEt- Acetato de etila**

**CADD- Computer Aided drug design**

**CCD- Cromatografia em camada delgada**

**CG- Cromatografia gasosa**

**CHIKV- Vírus Chikungunya**

**CL<sub>50</sub>- Concentração letal que mata 50% da população em estudo**

**CLSI/NCCLS- Clinical and laboratory standards institute (do inglês)**

**CMI- Concentração mínima inibitória**

**CVV- Candidíase vulvovaginal**

**Da- Dalton**

**DBO- Demanda bioquímica de oxigênio**

**DENV- Denominação atribuída aos diferentes sorotipos do vírus da dengue.**

**DIC- Detector por ionização de chama**

**DMSO- Dimetil sulfoxido**

**DTN- Doenças tropicais negligenciadas**

**EM- Espectrometria de massas**

**EMA- European medicine agency**

**ESI- Electrospray ionization**

**eV- elétron volts**

**FBS- Fetal bovine serum (do inglês)**

**FDA- Food and Drugs Administration**

**FTIR- Fourier-transform infrared spectroscopy**

***J*- Constante de acoplamento**

**Hz-** Hertz

**IC-** Intervalo de confiança

**MeOH-** Metanol

**m/z-** razão massa carga

**OMS-** Organização Mundial da Saúde

**PD&I-** Pesquisa, desenvolvimento e inovação

**QC-** Química combinatória

**QSAR-** Quantitative structure-activity relationships (do inglês)

**QSPR-** Quantitative structure-property relationships (do inglês)

**SAR-** Estudo de relação estrutura *versus* atividade

**SIDA-** Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**Vs-** Virtual screening (do inglês)

**ZI-** Zona de inibição

**ZIKV-** Zika vírus

**$\nu_{\text{máx}}$ -** frequência máxima

**$\delta$ -** Deslocamento químico

***d*-** duplete

***dt**d*-** duplo triplo duplete

***s*-** simpleto

***t*-** tripleto

***dt*-** duplo triplo

***m*-** multipleto

## 1.0. INTRODUÇÃO

Mesmo com uma maior expectativa de vida, a humanidade tem sido ameaçada com a incidência de doenças tropicais negligenciadas (DTN). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) tal classificação refere-se a 17 doenças provenientes de protozoários, vermes, bactérias e vírus, as quais acometem a saúde da população em elevadas proporções, especificamente em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento<sup>1-3</sup>. No Brasil, a incidência destas doenças concentra-se principalmente nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e em comunidades indígenas<sup>4</sup>.

As principais doenças causadas pelos agentes etiológicos mencionados são Dengue, febre Chikungunya, Malária, Leishmaniose, Esquistossomose, Doença de Chagas, Tracoma e Hanseníase, as quais são responsáveis pelos elevados índices de mortalidade na população. Dentre os fatores que contribuem para a ocorrência dessas enfermidades, destacam-se a urbanização associada à ausência de planejamento ordenado, mudanças climáticas, intensa circulação de pessoas, dentre outras<sup>2,5</sup>.

Em contrapartida, a OMS sugere artifícios preventivos e de controle das DNT, tais como o uso de medicamentos preventivos, intensificação da gestão de casos, controle de vetores, provimento de água limpa, saneamento básico e higiene, saúde pública animal, bem como investimentos em centros de pesquisa<sup>1,4</sup>.

Neste contexto, a química medicinal serve de alicerce para o desenvolvimento de medicamentos ou síntese de compostos biologicamente ativos e está diretamente relacionada com diversas áreas da saúde, tais como as ciências biológicas, médica e farmacêutica. Suas ações incluem planejar, propor e, em alguns casos, descobrir ou realizar modificações estruturais de compostos candidatos a protótipos para novos fármacos, além de ser responsável por investigar os mecanismos de ação molecular, explicar o seu metabolismo e por avaliar a relação entre as estruturas químicas e suas atividades farmacológicas<sup>6</sup>.

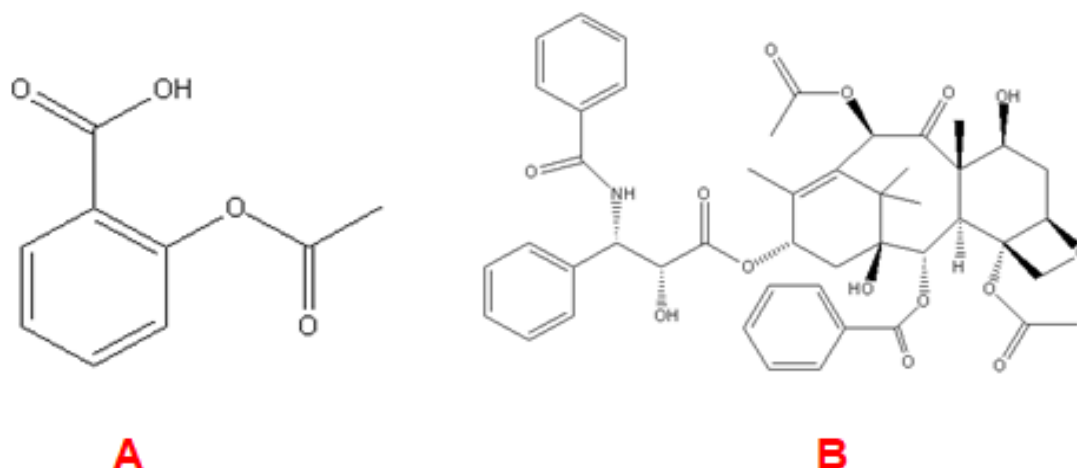


Os estudos pioneiros da relação estrutura *versus* atividade foram propostos na década de 30 por Hammett, através das características moleculares dos compostos orgânicos, cuja principal fundamentação seria investigar o efeito dos diferentes substituintes presentes nas reações de análogos do ácido benzóico. Esta teoria mostrou-se precursora para que posteriormente as relações quantitativas entre estrutura química e atividade/propriedade (QSAR/QSPR) fossem estabelecidas por Hansch<sup>7</sup>.

A química de Produtos Naturais também contribui bastante na busca destes princípios ativos. Neste sentido, diversos metabólitos secundários podem ser identificados e isolados de produtos naturais, como terpenos, compostos fenólicos (flavonoides e fenilpropanoides) e compostos nitrogenados (alcaloides, glicosídeos cianogênicos e glicosinolatos)<sup>8</sup>.

Segundo Newman *et al* (2016) os produtos naturais são imprescindíveis na busca e identificação compostos orgânicos, preferencialmente inéditos, que possuam atividades terapêuticas e estruturas moleculares que auxiliam o desenvolvimento de protótipos para a obtenção de novos fármacos<sup>9</sup>. Entretanto, os principais fatores que dificultam esta linha de pesquisa consiste na etapa de isolamento e obtenção do composto desejado em quantidade necessária para a avaliação da sua atividade, na separação por técnicas cromatográficas de uma matriz complexa, havendo a necessidade de otimizar grupos específicos da molécula alvo ou de ajustes no método de análise<sup>9</sup>. Para remediar esta limitação, as sínteses orgânicas mostram-se eficazes na obtenção ou modificação de um conjunto de moléculas, desde as simples até as mais complexas que servem como protótipos para fármacos<sup>10</sup>.

Em alusão a isto, destacam-se as sínteses do ácido acetilsalicílico (AAS) e do taxol (Figura 1) como precursores na classe de fármacos sintéticos procedentes de produtos naturais. Estes são reconhecidos pela indústria farmacêutica devido ao seu efeito analgésico e em tratamentos de neoplasias, e ilustram exemplos onde sínteses aliada à química de produtos naturais contribuíram para a diversidade estrutural e atividades biológicas dos fármacos sintéticos da atualidade<sup>11,12</sup>

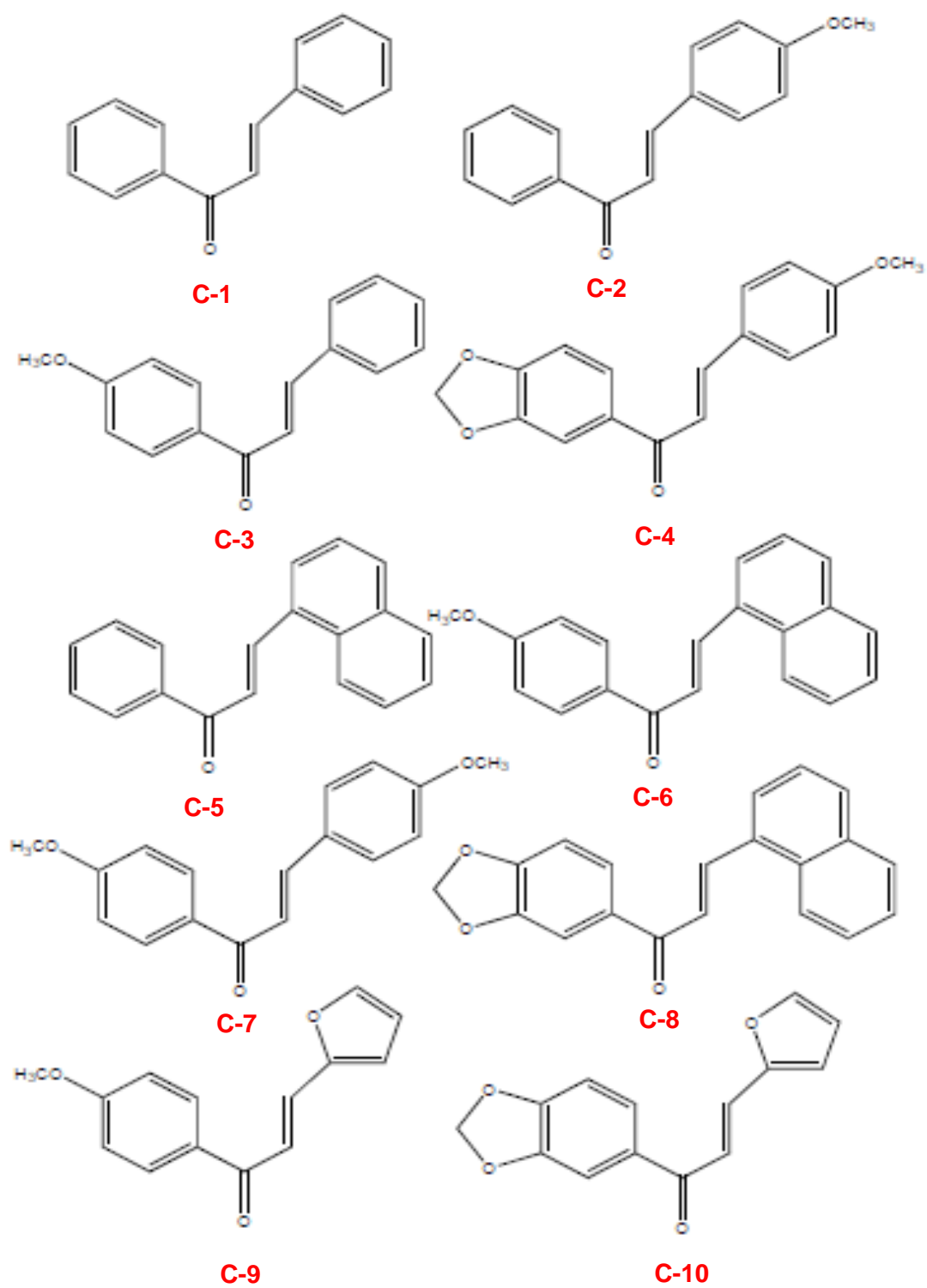


**Figura 1: Representação estrutural do Ácido acetilsalicílico (A) e do Taxol (B)**

Nos últimos anos, os procedimentos sintéticos associados à química medicinal ocorrem por duas metodologias distintas, são elas: por estudos subsequentes ou planejamento racional. Nos estudos subsequentes, a síntese ocorre de forma gradual, a partir da seleção de uma classe de compostos encontrados na natureza ou que já foram sintetizados outrora, seguidos de técnicas de purificação tais como recristalização ou uso de cromatografia, e de caracterização como ponto de fusão, Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear, respectivamente. No planejamento racional, avalia-se hipoteticamente a estrutura molecular dos receptores através de suas características físico-químicas e sítios moleculares ativos. Em ambos os casos, tais procedimentos precisam atender alguns requisitos, são eles: seletividade associado à brevidade, isto é, minimizar o número etapas na reação, bons rendimentos e pureza das substâncias, utilizar solventes baratos, de baixa toxicidade buscando reduzir os impactos ambientais ou os efeitos colaterais a curto ou longo prazo no homem, não devem ser inflamáveis e por fim, devem ser aplicáveis a métodos catalíticos <sup>6,13</sup>.

Neste sentido, a química combinatória (QC) tem sido uma ferramenta eficaz na busca de substâncias bioativas através de metodologias sintéticas automatizadas e miniaturizadas agregadas à farmacologia levando à formação de um conjunto de moléculas e suas respectivas análogas através do efeito dos substituintes, suas conformações ou características estéricas<sup>13</sup>.

Assim, o objetivo deste trabalho foi sintetizar uma série de chalconas obtidas via reação de Claisen-Schmidt, visando contribuir com a diversidade de moléculas sintéticas e no estudo da relação estrutura *versus* atividade de substâncias bioativas. Foram submetidas a testes de atividade larvicida, anti-parasitários, antibacteriana e antifúngica dez chalconas: (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (**C-1**), (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-2**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (**C-3**), (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-4**), (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-5**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-6**), (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (**C-7**), (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (**C-8**), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (**C-9**) e (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (**C-10**) (Figura 2).



**Figura 2: Estruturas moleculares das chalconas C-1 a C-10**

## 1.1. Fármacos Sintéticos e Semi-Sintéticos

Um fármaco sintético normalmente é obtido via síntese química, partindo de um ou mais precursores também sintéticos, enquanto os fármacos semi-sintéticos utilizam compostos naturais como material de partida. Esses agentes químicos são alternativas eficazes no tratamento de diversas patologias, pois possuem elevados potenciais farmacodinâmicos e biológicos<sup>14</sup>.

Entretanto, para que um fármaco seja sintetizado e otimizado, ele precisa atender alguns requisitos, tais como inovação que está agregada ao conhecimento, tecnologia, visto que as ferramentas de trabalho não são apenas manuais, gerenciamento e custos elevados. Estima-se que nos últimos 10 anos os gastos da indústria farmacêutica envolvendo a produção de medicamentos foram superiores a US\$ 1 trilhão de dólares em investimentos de pesquisa, desenvolvimento e inovação (PD&I)<sup>1,7</sup>

A concepção de um novo fármaco envolve duas etapas, são elas: descoberta e desenvolvimento. A descoberta envolve pesquisa, identificação e validação dos alvos biológicos, bem como planejamento, identificação e otimização de compostos químicos capazes de modular o alvo biológico via testes *in vitro* e *in vivo*. O desenvolvimento realiza testes pré-clínicos e clínicos. Os ensaios pré-clínicos submetem os compostos a testes *in vivo* para estimar a sua confiabilidade como protótipos de novos fármacos. Findo os ensaios pré-clínicos, as moléculas passam por diversos órgãos reguladores tais como, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicine Agency (EMA) e Food and Drug Administration (FDA), para que tenham autorização de realizar estudos clínicos em humanos<sup>7,66</sup>.

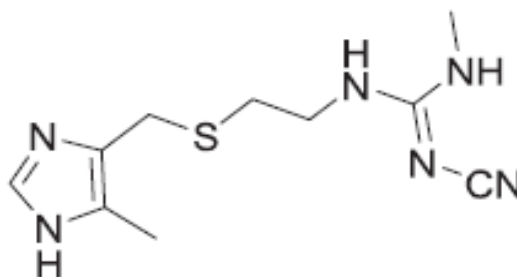
Assim, a fase inicial (ou fase zero) dos testes *in vivo* e a fase de criação de estudos clínicos reúnem pequenos conjuntos de pessoas, geralmente entre 10 a 15 ou 20 a 100 indivíduos, onde são aplicadas doses sub-terapêuticas nos mesmos, seguido do armazenamento de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos da molécula alvo no corpo humano, além de investigar sua toxicidade. A fase II reúne um conjunto relativamente maior de pessoas (de 100 a 300 indivíduos), porém enfermas, onde se investiga a dosagem ideal, eficácia e a credibilidade do protótipo.

A fase III também verifica a credibilidade do protótipo quando comparado a um método padrão de recursos terapêuticos por utilizar um conjunto superior a 3000 pessoas aleatórias em diferentes regiões geográficas. Se esses resultados forem promissores, são agrupados com a descrição do método utilizado frente os resultados obtidos em organismos *in vivo* (animais e humanos), bem como técnicas de produção, forma farmacêutica e validade do produto. Em seguida, esses documentos são submetidos aos órgãos reguladores para que o fármaco tenha autorização para ser comercializado. Por fim, o fármaco é submetido a um procedimento de constatação, apreciação e precaução denominado farmacovigilância, que busca remediar os efeitos adversos que precederam uma intimação espontânea e de supervisão dos órgãos reguladores ou da indústria farmacêutica<sup>7,62</sup>.

Nem sempre essas etapas são alcançadas, pois são dispendiosas e lentas, impedindo o egresso de novos fármacos no mercado e diminuindo a eficácia no desenvolvimento de novas substâncias químicas<sup>15, 16</sup>.

O planejamento de fármacos *in silico* tem sido uma alternativa rentável em relação aos métodos tradicionais por apresentar infraestrutura compacta, realizar estudos detalhados a nível atômico, simulações computacionais de sistemas químicos e biológicos e por disponibilizar ensaios virtuais das moléculas antes de serem sintetizadas. As principais ferramentas computacionais utilizadas na busca de protótipos são a docagem molecular, triagem virtual (VS, do inglês: *Virtual Screening*), mapeamento farmacofórico e relação quantitativa entre estrutura e atividade QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*)<sup>17,18</sup>.

Mediante tais técnicas, diversos fármacos sintéticos são comercializados, dentre eles, a cimetidina, substância obtida pelo aumento da cadeia lateral da histamina, ou seja, seu substrato natural, através de metilações no anel imidazólico ou modificações no grupo amino desta estrutura (Figura 3). Sua primeira inclusão no mercado surgiu nos anos 70 e desde então, este medicamento tem sido utilizado no tratamento de úlceras estomacais<sup>6</sup>.



**Figura 3: Representação estrutural da Cimetidina**

Inicialmente é feita a triagem virtual por analisar quais são as possíveis moléculas promissoras num banco de dados, o que pode ser feito através da estrutura do ligante e do receptor. A utilização da docagem molecular também identifica e otimiza a molécula, porém necessita de dados experimentais, seja a estrutura da molécula ou dados espectroscópicos como Ressonância Magnética Nuclear, cristalografia e modelos de homologia<sup>15-23</sup>. O QSAR é definido como método estatístico de análise de dados, pois aprimora modelos que preveem corretamente uma determinada atividade ou propriedade de compostos baseados em sua estrutura química, através da atividade biológica e dos descritores químicos<sup>7</sup>.

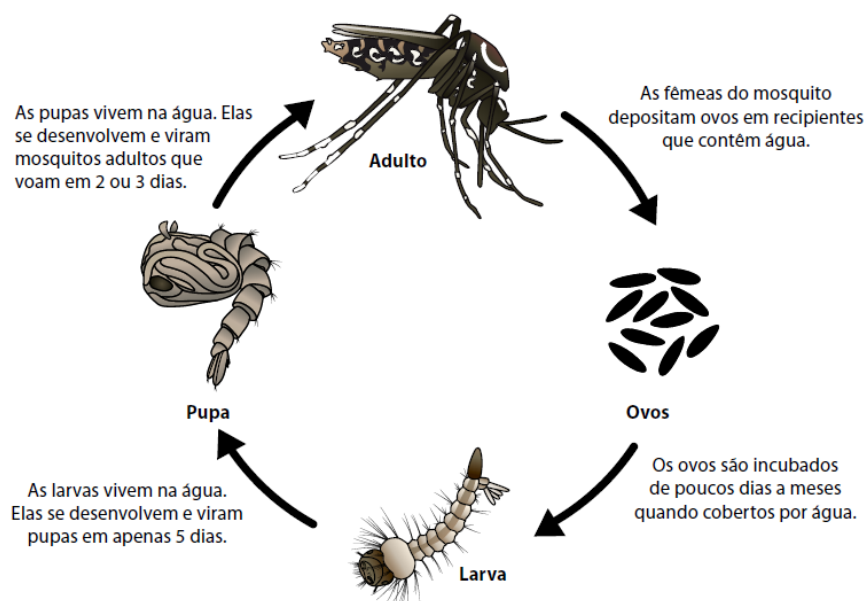
## 1.2. *Aedes aegypti*

O *Aedes aegypti* é um mosquito hematófago, considerado o principal vetor da febre amarela, dengue, Chikungunya e Zika<sup>24-27</sup>. Estima-se que sua origem ocorreu no Egito, especificamente em regiões tropicais e subtropicais, em seguida se espalhando pelo continente americano, sudeste da Ásia e na Índia. A inserção no Brasil ocorreu durante o período colonial através da comercialização de escravos. Nesta época, os impactos ambientais, a destruição de habitat naturais pela ação do homem e os processos seletivos nas populações silvestres fomentaram a disseminação e sobrevivência desta espécie em proporções elevadas entre os humanos. Durante o século XX o mosquito foi erradicado, porém as falhas de prevenção epidemiológicas e a expansão populacional reintroduziram o mosquito no país<sup>24</sup>.

Atualmente, a proliferação está relacionada a fatores climáticos e ao uso desordenado de inseticidas organofosforados, como o temefós, malathion e fenitrothion, acarretando na resistência da população de mosquitos e numa infestação que ultrapassa 4 mil municípios do território brasileiro. Isto possibilita que o mosquito se aloje em reservatórios de água, seja em ambientes domiciliares de circulação interna ou externa, tornando o recinto suscetível para a reprodução e conseqüentemente, intensificação da infestação, replicação e transmissão por um vírus.<sup>24,26,28</sup>

O ciclo biológico deste vetor é dividido em quatro etapas, são elas: ovos, larva, pupa e adulto (Figura 4). Após a cópula, os espermatozoides são acumulados nas espermatecas das fêmeas do mosquito, posteriormente os óvulos são fecundados. Em seguida, as fêmeas alimentam-se de sangue para que os ovos sejam incubados e se desenvolvam em ambientes revestidos por água, seja limpa ou poluída. Normalmente, os ovos chegam a medir cerca de 1mm e possuem formas alongadas. A fase larval é caracterizada pelo crescimento gradual (em quatro estágios distintos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> e L<sub>4</sub>) e alimentação do vetor. O desenvolvimento de cada estágio larval na água leva em média 5 dias e depende de diversos fatores como a temperatura, disponibilidade de alimento e densidade da população. Na pupa ocorre a maturação para a fase adulta e reprodutiva do mosquito<sup>29</sup>.





**Figura 4: Representação do ciclo biológico do *Aedes aegypti*.** Fonte [https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT\\_47941.pdf](https://portugues.cdc.gov/img/cdc/PT_47941.pdf)

*A priori* os sintomas da dengue, Chikungunya e Zika são semelhantes. Em geral, os indivíduos infectados apresentam febre, dores nas articulações, erupções cutâneas, dores de cabeça, edemas articulares, náuseas e manchas na pele.<sup>24,26,27,29</sup> Entretanto, os sintomas da dengue podem ser intensificados, levando à ocorrência de hemorragias, hepatomegalias e insuficiência circulatória devido aos diferentes sorotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4) transmitidos pelo vetor quando contaminado.<sup>29,30</sup>

Além disso, pesquisas recentes indicam que o vírus da Zika (ZIKV) está relacionado à incidência de microcefalia, ou seja, uma má formação cerebral que ocorre em fetos de gestantes infectadas e à síndrome de Guillain-Barré<sup>27</sup>.

Diante da carência de vacinas eficientes ou tratamentos paliativos para estas doenças, o Ministério da Saúde adverte que a população execute os métodos preventivos de reprodução e infestação do mosquito, por exemplo, manter recipientes fechados ou virados para baixo, preencher vasos de plantas com areia, manter pneus em locais cobertos e utilizar repelentes.<sup>30,31</sup>

Além dos métodos mecânicos mencionados, outras metodologias relacionadas à inovação tecnológica têm sido desenvolvidas para o controle vetorial, como o monitoramento seletivo da infestação, dispersão de inseticidas e medidas sociais<sup>29</sup>. Entretanto, o controle químico através de compostos de origem natural ou sintética, de baixa toxicidade ao homem e ao meio ambiente, mostra-se promissor na investigação de controles vetoriais do *Aedes aegypti*, quando comparados aos demais agentes larvicidas adotados pela saúde pública.<sup>25,32</sup>

A ausência de trabalhos na literatura utilizando chalconas sintéticas com atividade larvicida, indica que o presente trabalho é pioneiro no controle vetorial do *Aedes aegypti*.

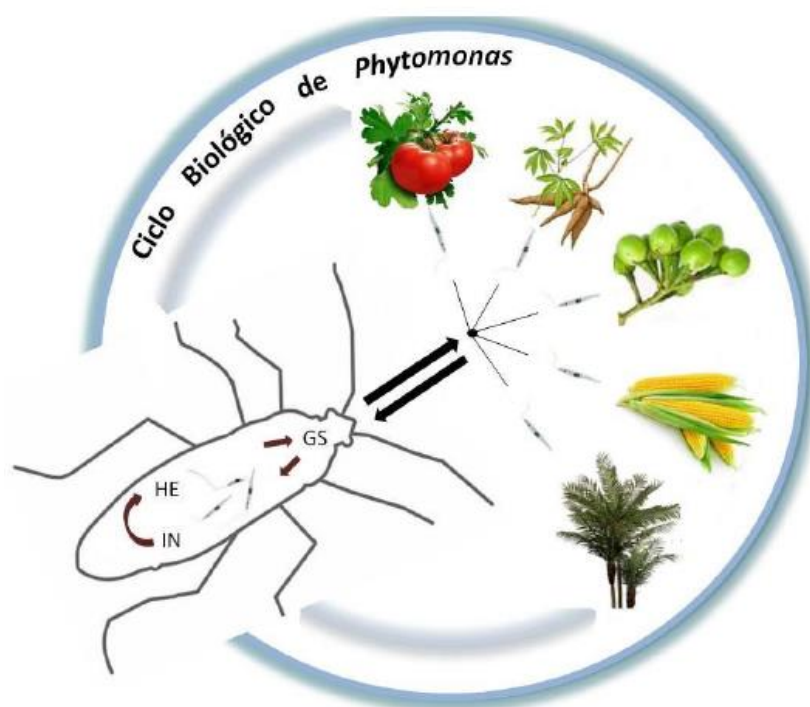
### **1.3. *Phytomonas serpens***

O gênero *Phytomonas* constitui um conjunto de organismos flagelados, pertencente à família Trypanosomatidae e ordem Kinetoplastida. Estes são encontrados normalmente na África, Europa e principalmente nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Nordeste do Brasil. Além disso, são caracterizados por apresentarem em sua morfologia um ou dois flagelos, derivados de uma bolsa flagelar e um cinetoplasto, isto é, o local que armazena o DNA condensado no interior de uma mitocôndria, que se divide por toda a célula. A *priori*, a descoberta deste gênero ocorreu no início do século XX, através da identificação de flagelados encontrados no látex de *Euphorbia pilulifera* e recebeu esta denominação por ser um tripanossomatídeo parasita de plantas e vegetais. Contudo, foi isolado pela primeira vez em seivas de tomates, apesar de não existir referências específicas sobre uma patogenicidade neste fruto<sup>33-37</sup>.

Este parasita é referência em processos bioquímicos e moleculares, pois age como padrão biológico por apresentar moléculas similares a tripanossomatídeos com efeitos patogênicos em humanos, por exemplo, *Trypanossoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas.

Além disso, estão relacionados à dispersão de pragas agrícolas, especificamente em plantações de tomate, de coco e dendê, normalmente conhecida como doença de “hartrot” ou “marchitez sorpresiva” ou no café e na mandioca, causando necrose do floema e atrofia das raízes, respectivamente, pois se armazenam na polpa, sementes ou floemas dos mesmos, prejudicando os setores agrícolas e econômicos através da diminuição na produção e consequentemente, obtenção de produtos com baixo valor comercial <sup>35-37</sup>.

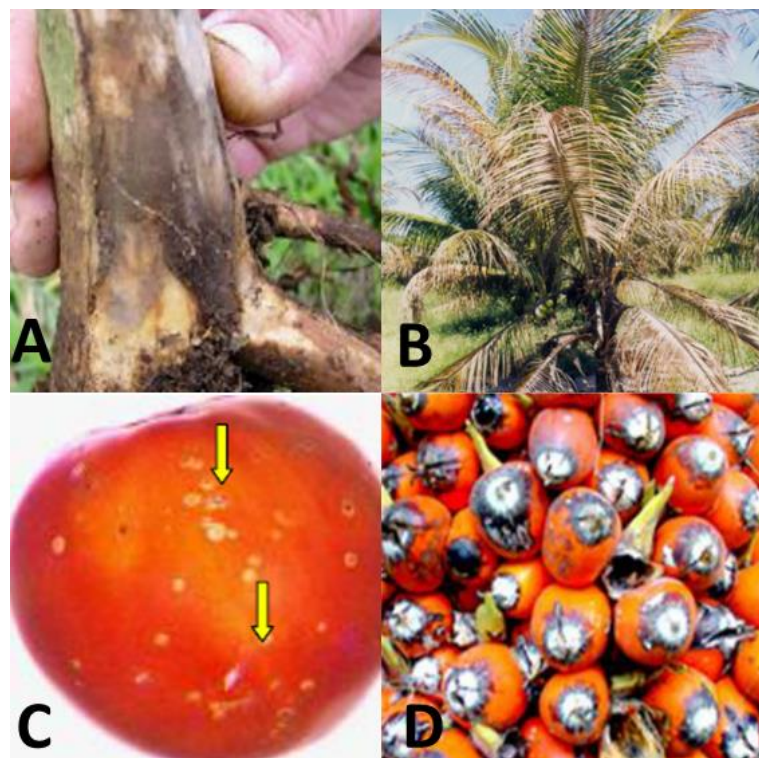
O ciclo biológico desses parasitas é díxênico, ou seja, possui dois hospedeiros, normalmente insetos que se alimentam de produtos vegetais, por exemplo, os que são pertencentes à ordem Hemiptera e famílias Coreidae, Pentatomidae e Lygaeidae, os quais agem como vetores na contaminação de diversos hospedeiros vegetais <sup>36,37</sup> (Figura 5).



**Figura 5: Representação do ciclo biológico de *Phytomonas serpens*.**  
**Fonte: Zanetti, Andernice dos Santos, 2015 <sup>37</sup>**

Inicialmente, a contaminação acontece quando o inseto ingere um vegetal que contém os parasitas. Em seguida, os protozoários são introduzidos no intestino do inseto, onde ocorre a proliferação e crescimento dos mesmos. Após 12 dias de ingestão, esses parasitas, em suas formas flageladas são encontrados nas glândulas salivares do inseto e já são capazes de propiciar uma infecção. Na etapa de propagação, o inseto infectado insere seus flagelados ao alimentar-se dos fluidos das plantas, acarretando na contaminação dos frutos ou vegetais que irão germinar. Outra possibilidade de propagação seria o contato de um inseto contaminado com outro não contaminado<sup>33,36,37</sup>.

As principais evidências de que um fruto ou raiz estão contaminados por este protozoário consistem no surgimento de manchas amareladas ou escuras, tanto na superfície do fruto quanto na folha que o dará origem ou queda dos frutos imaturos<sup>36</sup> (Figura 6).



**Figura 6: Principais tipos de plantações infectadas por *P. serpens*: (A)-café, (B)-coqueiro, (C)-tomate e (D)-dendê. (Adaptado Elias, Camila Guarany Ramalho, 2009)<sup>36</sup>.**

Este problema tem despertado na população a procura por alimentos mais saudáveis, que consiste no uso irrisório de resíduos danosos, tanto por questões ambientais quanto pela redução do uso de compostos agroquímicos convencionais. Além disso, não há registros de fitossanitários contra essas doenças. As únicas alternativas de controle baseiam-se na eliminação da planta, no controle vetorial de insetos e técnicas de manejo da cultura. Neste sentido, diversos compostos fenólicos, dentre eles, flavonoides, podem ser utilizados como defensivos agrícolas naturais <sup>8,35,38</sup>. A ausência de trabalhos na literatura utilizando chalconas sintéticas para esta finalidade indica que o presente trabalho é pioneiro na busca por fontes alternativas e promissoras no estudo de defensivos agrícolas naturais.

#### **1.4. *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (SARM)**

O gênero *Staphylococcus* representa um grupo de bactérias gram-positivas pertencente à família Staphylococcaceae. Este organismo é caracterizado por ser anaeróbico facultativo, ou seja, pode ou não utilizar oxigênio para se desenvolver e apresentar metabolismo fermentativo, produzindo ácido com ausência de gás, além de ser não esporogênico e não fotossintético, é propício a se desenvolver em condições de temperatura e pH adequados, normalmente entre 7-48°C e numa faixa de pH 4 a 10, respectivamente. Entretanto, a agilidade de crescimento desses organismos é proporcional à sua resistência a antibióticos, dentre eles, a metilina, acarretando agravamento de diversas enfermidades <sup>39,40</sup>.

Segundo Souza 2016, a explicação para tal resistência é determinada pelo gene cromossômico (*mecA*) da bactéria e este codifica modificações no receptor  $\beta$ -lactâmico, convertendo a produção de uma proteína fixa de penicilina (PPB2a) e esta induz a metilina e os compostos penicilinase resistentes a ter baixa afinidade pelo local de ligação na bactéria e na sua parede celular, deixando de ser efetivos<sup>39</sup>.

Além de estar associado a problemas das articulações, tais como artrites sépticas ou infecções de próteses ósseas, este patógeno é o principal transmissor de infecções em ambientes hospitalares, devido ao excessivo contágio entre pacientes contaminados com pacientes não contaminados, porém, de baixa imunidade e o resto da população que circula neste recinto <sup>40,41</sup>.

A maior dificuldade em erradicar esses organismos deve-se à sua capacidade de bioacumulação, visto que se depositam principalmente na pele, sendo capaz de romper as barreiras cutâneas ou nas cavidades nasais do organismo humano, havendo a necessidade de investigar moléculas biologicamente ativas sobre esses organismos, para sanar os elevados índices de mortalidade decorrentes da contaminação <sup>40,42</sup>.

### **1.5. *Candida albicans***

A espécie *Candida albicans* é um fungo, especificamente, uma levedura encontrada nas formas oval com brotamento único, pseudo-hifas ou hifas septadas. Sobre condições adequadas de temperatura, podem se desenvolver para a forma de esporos, que contém uma parede celular compacta e resistente. Esses micro-organismos ocupam as superfícies mucosas do organismo humano, tais como cavidades respiratórias superiores, gastrointestinais, orais e principalmente, a região genital feminina. Apesar de serem ambientes susceptíveis para a colonização destes fungos, quaisquer instabilidades na microbiota ou nos mecanismos de defesa do hospedeiro podem desencadear o surgimento de diversas infecções <sup>43,44</sup>.

Dentre as patologias mais comuns, destaca-se a candidíase vulvovaginal (CVV). Esta doença aflige a maioria das mulheres, principalmente adolescentes, visto que a região genital feminina é bastante sensível e, ao mesmo tempo, ácida (pH 4,5). Os principais sintomas desta infecção consistem em dor e ardor, seja ao urinar ou durante a relação sexual e corrimento no órgão reprodutor feminino <sup>45</sup>.

Suspeita-se que a incidência desta infecção está associada ao uso de excessivo de contraceptivos, reposição hormonal, que favorece o aumento de glicogênio no substrato do fungo, uso de antibióticos sistêmicos ou tópicos e hábitos higiênicos inadequados, o que a torna um desafio para a saúde pública.

43-45

## 1.6. *Cryptococcus neoformans*

O patógeno *Cryptococcus neoformans* é um fungo basidiomiceto encapsulado. De acordo com o nível de distinção entre as estruturas de encapsulamento e de DNA, é possível existir diferentes cepas para esta espécie, sendo eles sorotipos A e D, ou sorotipo híbrido AD. Além disso, pode se reproduzir assexuadamente, através de brotamentos e sexuadamente por meio do cruzamento de dois alelos sexuais (*mating type*), são eles: MAT $\alpha$  e MAT $\alpha$ .<sup>46,47</sup>

Este fungo é bastante encontrado nas fezes de pombos domésticos, em árvores ou restos vegetais, o que facilita sua dispersão no ambiente, possibilitando elevados índices de contaminação primária por meio do sistema respiratório, especificamente pelas cavidades nasais. Em casos raros, o contágio acontece pelas vias sanguíneas, chegando a comprometer o sistema nervoso central ou na pele e linfonodos<sup>47,48</sup>.

Em decorrência do contágio, os pulmões do hospedeiro ficam comprometidos através de infecções em diferentes estágios, desde pneumonia até insuficiência respiratória, além de febre, dor torácica, infecção crônica com presença de nódulos, derrame pleural, entre outros. Além dos fatores patogênicos citados, supõe-se que essas infecções atingem principalmente pessoas com histórico de diabetes, doença de Hodgking, lúpus, artrite, neoplasias hematológicas e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), devido á redução dos mecanismos de defesa do sistema imunológico<sup>48,49</sup>.

## 1.7. *Trichophyton rubrum*

O *Trichophyton rubrum* é uma espécie de fungo filamentoso, patogênico e antropofílico, isto é, afeta principalmente os seres humanos. Este patógeno possui um aspecto macio, normalmente encontrado em colônias brancas, porém, a depender do nível de predisposição á antimióticos esta coloração pode mudar para o vermelho<sup>51</sup>.

Suspeita-se que foi isolado pela primeira vez no século 19, em seguida, foi disseminado na África e outros continentes. Este fungo é responsável por cerca de 70% das doenças dermatófitas no mundo, isto é, ele atinge tecidos queratinosos tais como a pele, cabelos e unhas, provocando micoses superficiais ou severas nos mesmos. A explicação para esta preferência deve-se à presença de glicoproteínas e nutrientes presentes na parede celular das regiões cutâneas. Além disso, o pH da pele é ácido, o que favorece a virulência deste fungo, pois quando aderidos, liberam peptídeos no meio e estes são hidrolizados a aminoácidos por peptidases, dificultando o tratamento em pessoas infectadas.<sup>49-51</sup>

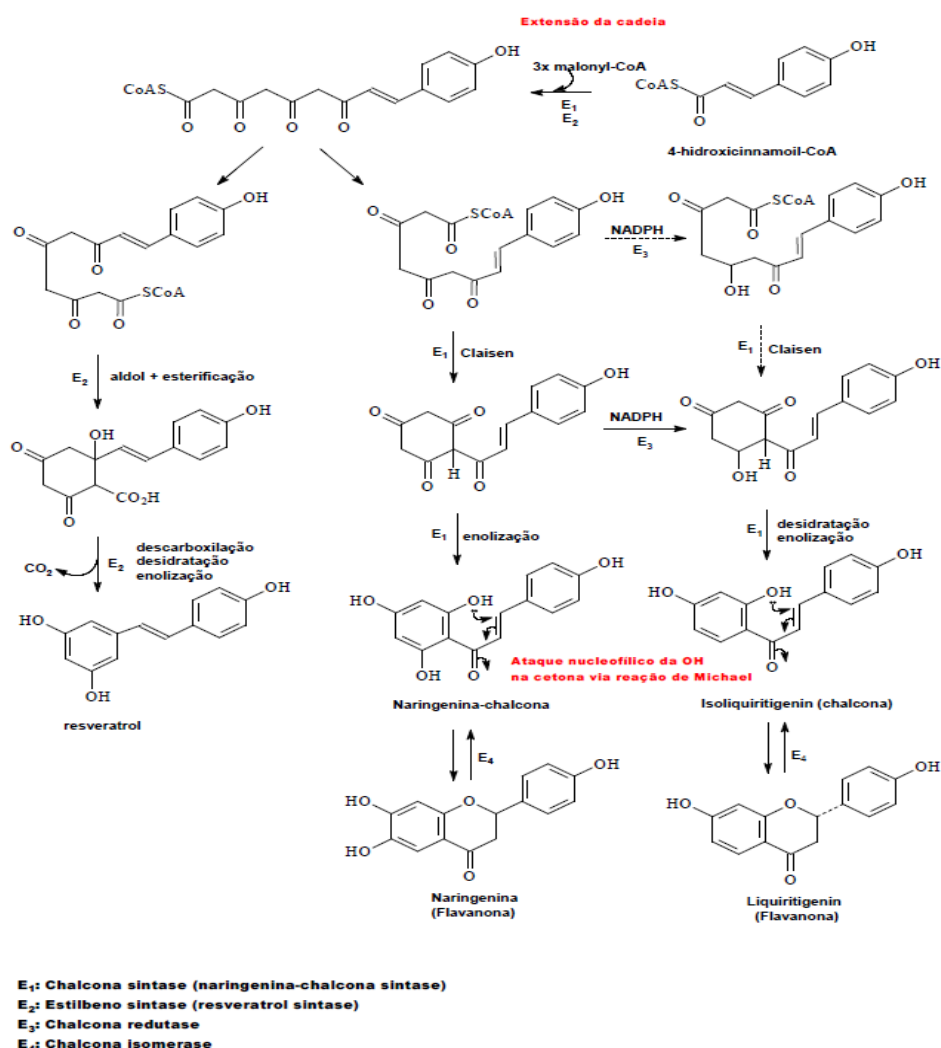
Os fatores que contribuem para o desenvolvimento e contaminação deste fungo em ambientes domésticos são umidade, predisposição genética ou histórica com doenças crônicas, pois elas afetam o sistema imunológico. Além disso, muitos antibióticos de uso tópico ainda são falhos na inibição do fungo ou provocam efeitos colaterais ao usuário, provocando resistência a este micro-organismo<sup>50</sup>.



## 2.0. REVISÃO DA LITERATURA

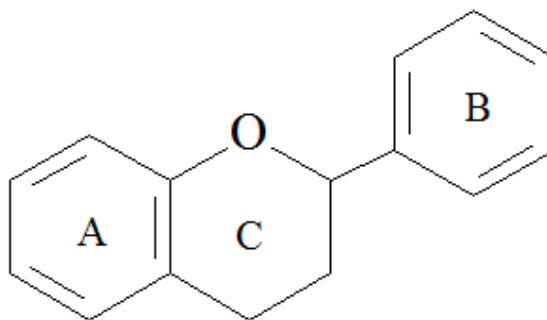
### 2.1. Flavonoides

Os flavonoides são biomoléculas oriundas do metabolismo secundário vegetal. Sua estrutura química é constituída por unidades C6-C3-C6 provenientes de um fenilpropanoide da rota do chiquimato e um novo anel aromático pela rota do acetato (Esquema 1). Inicialmente o ácido chiquímico é convertido a ácido cinâmico, e seus derivados como os ácidos cumárico, caféico e ferúlico, ligados à coenzima A. Estes reagem com três moléculas de malonil-CoA, levando à adição de três grupos acetil. Em seguida, reações de condensação aldólica e de redução pelo NADH formam as chalconas com 15 átomos de carbono, que são as precursoras das outras classes de flavonoides



Esquema 1: Representação da biossíntese de flavonoides. (Adaptado, <sup>18</sup>Paul Dewick 3a. Ed, Medicinal Natural Products, Wiley, 2009)

Normalmente são encontrados na natureza nas formas glicosiladas e/ou preniladas ou esterificadas. Os anéis aromáticos são denominados anéis A e B são unidos por três átomos de carbono que podem ou não formar um anel heterocíclico, o anel C <sup>52,53</sup> (Figura 7). Além disso, esses compostos são classificados segundo suas estruturas químicas. São elas: Flavonas, Flavanonas, Isoflavonas, Antocianinas, Auronas e Chalconas, dentre outras.



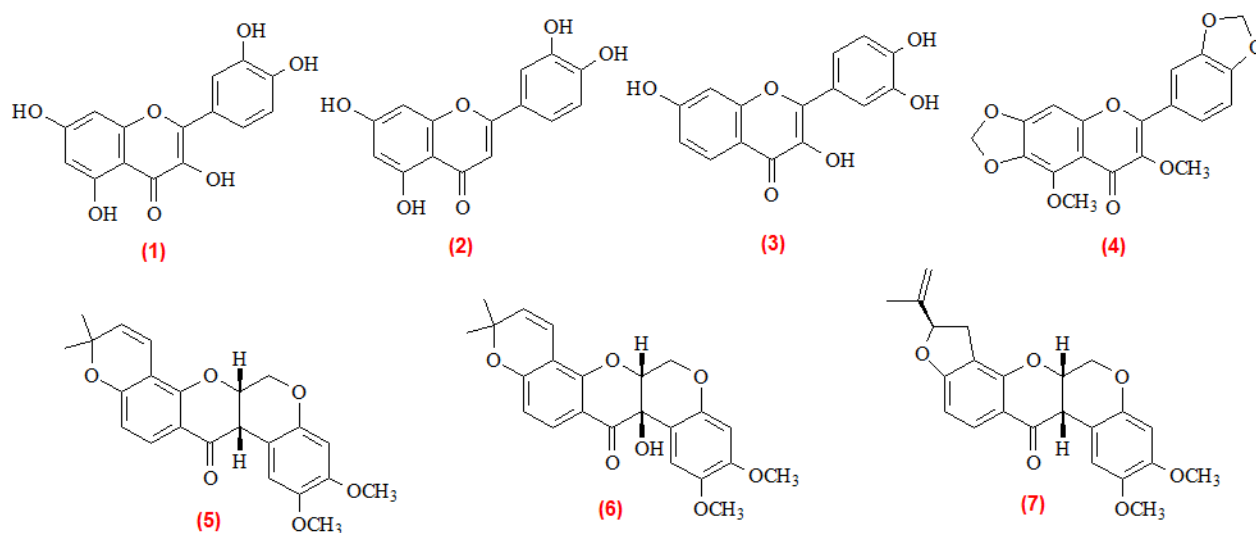
**Figura 7: Estrutura base de um flavonoide.**

Esses metabólitos têm sido bastante explorados na literatura devido as suas características biológicas para a saúde humana e são abundantes no reino vegetal e nos alimentos. Nas plantas atuam como agentes protetores, defendendo-as de vírus, parasitas e radiação ultravioleta e regulam as enzimas em metabolismos celulares <sup>52</sup>.

A *Ginkgo biloba* é uma das plantas medicinais com maior diversidade de flavonoides já estudados, principalmente a quercetina (**1**), os quais têm sido amplamente utilizados em tratamentos medicinais alternativos para pessoas com doenças neuro-degenerativas, inclusive doenças de Alzheimer <sup>56,57</sup>. Em alimentos como frutas vermelhas, maçã, chocolate e uva, ou bebidas como vinho e chá preto são encontrados uma variedade de flavonoides e estes podem ser consumidos para combater algumas enfermidades, tais como problemas de memória, sintomas de menopausa, acidentes cardiovasculares, diabetes e câncer, pois agem como antioxidantes protegendo as células dos radicais livres <sup>56,57</sup>.

Atualmente, diversos flavonoides têm sido avaliados como potenciais agentes antivirais e larvicidas.<sup>26,58</sup> Estudos utilizando o extrato etanólico de *Cynodon dactylon* mostraram que frações de luteolina (2), flavonoide pertencente à classe das flavonas, apresentaram uma potencial atividade contra o vírus CHIKV, podendo reduzir as inflamações nas articulações, e como efeito, a gravidade da Chinkungunya. Além disso, os flavonoides fisetina (3) juntamente com a quercetina (1) encontrados no extrato de *Scutellaria baicalensis* e *Scutellaria lateriflora* inibiram o sorotipo DENV 2 e o vírus CHIKV, transmissores da dengue e Chinkungunya, em diferentes estágios de replicação *in vitro* e replicação intracelular, respectivamente<sup>26</sup>.

Segundo Garcez *et al* 2013, flavonoides polioxigenados como a meliternatina (4) e isoflavonoides como a deguelina (5), tephrosina (6) e rotenona (7), extraídos de plantas da família *Rutaceae* e das sementes de *Derris trifoliata*, mostram-se potenciais agentes larvicidas contra o vetor *Aedes aegypti*, suspeitando-se que esta atividade esteja relacionada à presença dos grupos metilenodioxi e metoxilas em suas estruturas, respectivamente<sup>58</sup>. As estruturas dos compostos mencionados são representadas na figura 8.

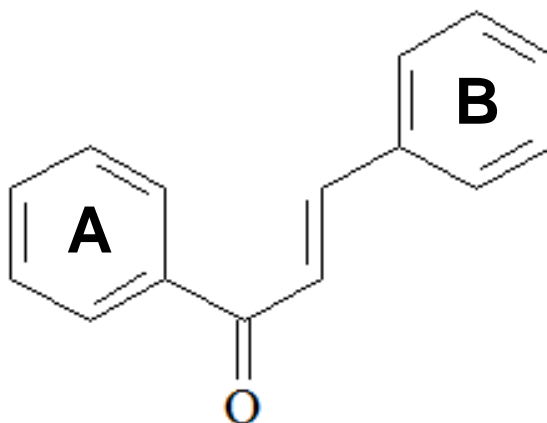


**Figura 8: Representação estrutural de flavonoides bioativos.**

## 2.2. Chalconas

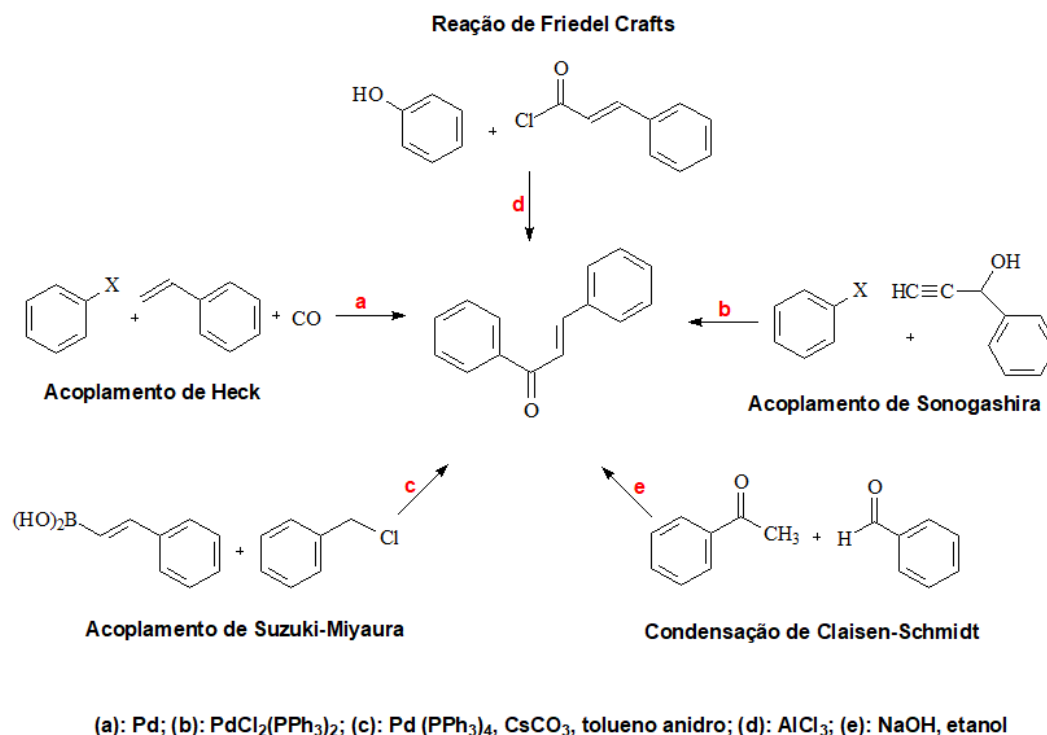
As chalconas possuem núcleo (*E*)-1,3-diarilprop-2-en-1-ona substituído. Elas são identificadas pela abertura do anel oxigenado, o que leva à formação da ligação dupla com dois átomos de carbono, nomeados carbonos  $\alpha$  e  $\beta$  unidos a uma carbonila<sup>59</sup>.

Usualmente são estabelecidas como cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas, ligadas a dois anéis aromáticos, na maioria dos casos apresentam estruturas cristalinas e coloração amarela<sup>60</sup>. Por convenção, determina-se que o anel A está ligado à carbonila, enquanto o anel B está ligado ao carbono olefínico (Figura 9).



**Figura 9: Estrutura base de uma chalcona**

Em laboratório, são sintetizadas por diversas metodologias, seja por reações catalíticas, tais como acoplamento de Heck, Sonogashira, e Suzuki-Miyaura, reação de Friedel-Crafts e reações de condensação aldólica cruzada, especificamente condensação de Claisen-Schmidt<sup>59</sup> (Figura 10).

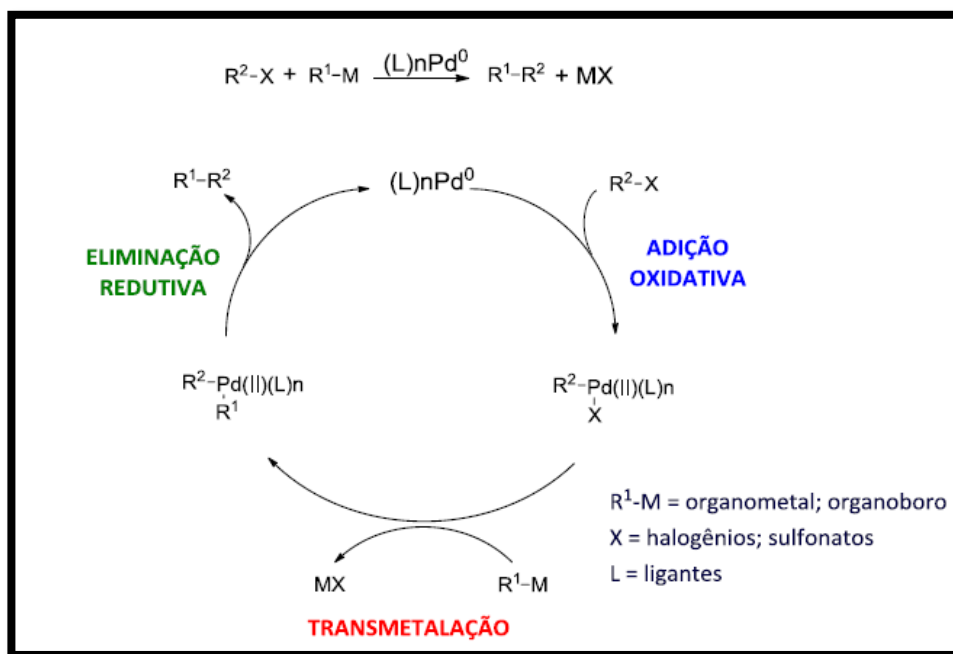


**Figura 10: Principais rotas sintéticas para obtenção de chalconas. (Adaptado Mahapatra, 2015)<sup>59</sup>**

As reações de acoplamento consistem na formação de uma nova ligação C-C ou C-X (onde X é um heteroátomo) e na utilização de catalisadores metálicos do bloco d, por exemplo, o paládio no estado de oxidação zero Pd (0). Estas ocorrem através do acoplamento entre haletos de arila ou haletos de acila com alcenos, alcinos e ácidos borônicos, resultando numa enona. Contudo, o principal inconveniente destas sínteses é o impacto ambiental ocasionado pelo uso de metais pesados coordenado às fosfinas.<sup>59,61,63</sup>

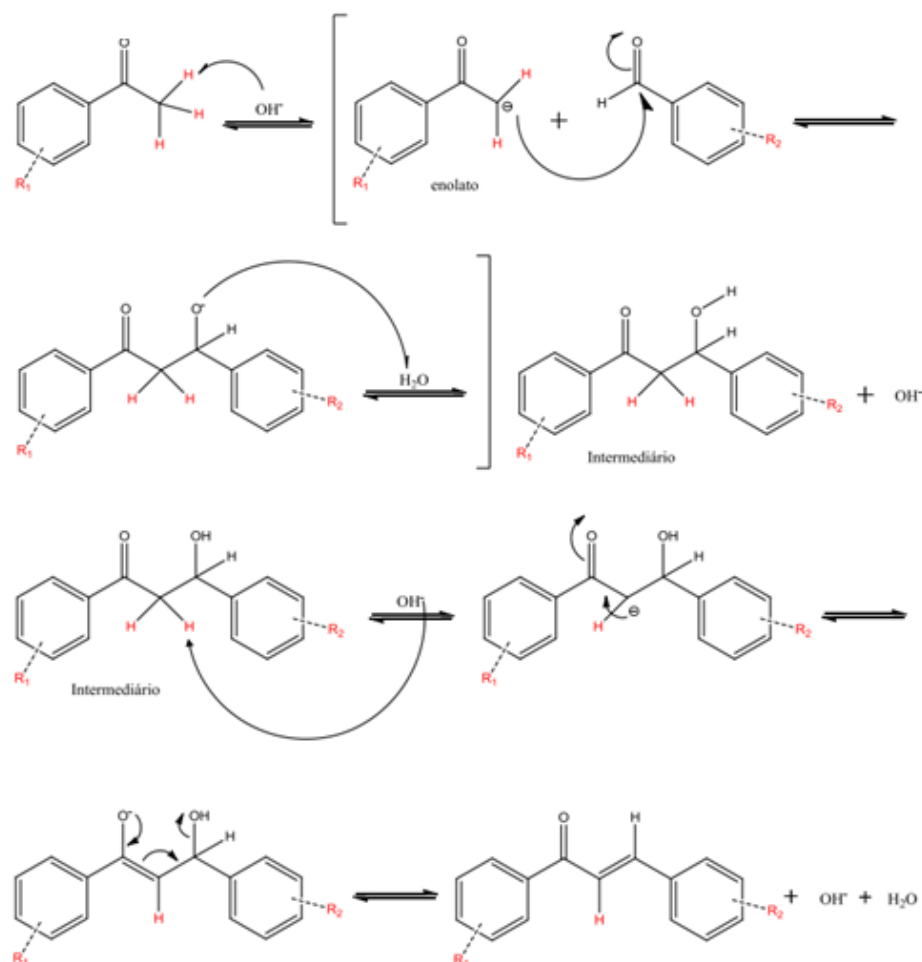
O mecanismo dessas reações pode ser descrito de modo sintético em três etapas sequenciais, são elas: a) Adição oxidativa entre o catalisador e o eletrófilo; b) Transmetalacão com o composto organometálico, isto é, a substituição de um grupo alquil por um heteroátomo, seja ele halogenado ou sulfonado e, por fim; c) Eliminação redutiva, isto é, a formação de uma nova ligação C-C e reestruturação do catalisador<sup>63</sup> (Figura 11).

Entretanto, na reação de acoplamento de Sonogashira pode haver isomerização do produto formado, visto que na etapa de transmetalção ocorre a formação de um intermediário e este, pode se rearranjar nas conformações *cis* ou *trans*<sup>61,63</sup>.



**Figura 11: Representação do ciclo catalítico propostos para as reações de acoplamento cruzado<sup>63</sup>.**

A reação de Friedel-Crafts, isto é, uma reação de substituição eletrofílica aromática, consiste na acilação do fenol com o cloreto de cinamoila, cujo catalisador é um ácido de Lewis, o cloreto de alumínio ( $AlCl_3$ ). A reação de condensação aldólica de Claisen-Schmidt é o método sintético mais reportado pela literatura (Figura 12), na qual ocorre o acoplamento entre a acetofenona e seus derivados com diferentes aldeídos aromáticos, utilizando solventes polares próticos, catalisadores ácidos e básicos ou condições reacionais distintas, tais como condensação aldólica em fase sólida, por micro-ondas e sem uso de solvente<sup>59,62</sup>.



**Figura 12: Mecanismo da reação de condensação de Claisen-Schmidt.**

Este procedimento sintético mostra-se acessível em relação aos demais mencionados, pois leva à formação de um único produto, na maioria dos casos, que é facilmente purificado de seus reagentes, não necessita de temperaturas elevadas nem de catalisadores caros, geralmente não possui tempo reacional prolongado e apresenta bons rendimentos.

A etapa inicial da reação consiste no ataque da base ao hidrogênio  $\alpha$ -ácido da acetofenona, resultando num íon enolato que é estabilizado por ressonância. Em seguida, o íon enolato ataca a carbonila do aldeído, formando o íon alcóxido, este é protonado pela água. Através da desidratação em meio básico, a hidroxila ligada ao carbono  $\text{sp}^3$  é liberada após um rearranjo de cargas, formando uma enona, a chalcona.

Essas substâncias são consideradas protótipos para obtenção de novos fármacos por apresentarem atividades biológicas frente a uma série de doenças. Muitas já são comercializadas pela indústria farmacêutica e utilizadas em procedimentos médicos como a metochalcona **(8)** e sofalcona **(9)**, pois possuem atividade colerética, ou seja, assemelha-se à produção de bile pelo fígado e tem êxito no tratamento de úlcera ou como droga mucoprotetora, respectivamente <sup>64</sup>.

Em estudos com a buteína **(10)**, *Jayasooriya* e colaboradores 2018 comprovaram sua atividade anti-câncer, especificamente em tratamentos quimiopreventivos e quimioterapêuticos tais como inibição de células cancerígenas em determinados órgãos, por exemplo, a bexiga, inibição de inflamação, diminuição da metástase e supressão de atividade da enzima telomerase<sup>65</sup>.

Segundo *Santos 2008*, a inserção de núcleos entre os anéis aromáticos, seguido de um grupamento clorofenil no carbono carbonílico e outro grupo tiazolínico no carbono  $\beta$  insaturado em derivados da acetamido chalcona **(11)** (Figura 14) fornece uma excelente atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais <sup>66</sup>.

Além disso, chalconas híbridas, cuja nomeação derivada do agrupamento 2-nitro-acetamino **(12)** e **(13)** cujos principais substituintes são o óxido nítrico e ésteres de nitrato, também exibiram atividade em células tumorais de pulmão, mama, rins e pele. O principal fator relacionado à atividade biológica desses compostos é o efeito doador do grupo NO, visto que esta molécula é reconhecida na literatura por regular diversos processos fisiológicos e servir como sinalizador biológico, ou seja, capaz de se agregar à células específicas do organismo humano, sendo utilizada na diminuição da resistência celular com outros tipos de drogas e prevenindo mutações de células cancerígenas<sup>67</sup>.

*Singh et al 2014* investigaram as atividades de análogos de chalconas derivadas do 1,2-benzoimidazol **(14)**, **(15)** e **(16)** nas bactérias *Staphylococcus aureus*, *Aerogenes*, *Bacillus coccus* e no fungo *Aspergillus niger*, respectivamente, com o objetivo de remediar diversas infecções ocasionadas



pelos mesmos em organismos vivos. Os resultados obtidos indicaram que os compostos **14** e **15** apresentam uma atividade bacteriana para a *Aerogenes* e *Staphylococcus aureus* numa zona de inibição (IZ) de 19 mm, enquanto o composto **16** apresentou atividade bacteriana e antifúngica para a *Bacillus coccus* e o *Aspergillus niger*, respectivamente, numa zona de inibição (IZ) de 20 mm <sup>68</sup>.

A licochalcona A (**17**), denominação para uma classe de chalconas oxigenadas, que foi isolada das raízes da *Chinese liquorice* (Leguminosae) apresentou efeito inibitório no crescimento de *Leishmania major* e *donovani* nas formas flageladas (promastigostas) e intracelulares (amastigostas). A explicação para tal atividade pode estar relacionada à inibição da fumarato redutase mitocondrial parasitária <sup>66</sup>.

A cardamonina (**18**), chalcona isolada das folhas de *Boesenbergia rotunda* mostrou-se um agente antiviral moderado frente à enzima protease NS3 do vírus da dengue com sorotipo 2 (DENV2) quando comparada à pinocembrina, flavonóide encontrado na mesma planta <sup>59</sup>. As estruturas das chalconas mencionadas estão representadas na Figura 13.

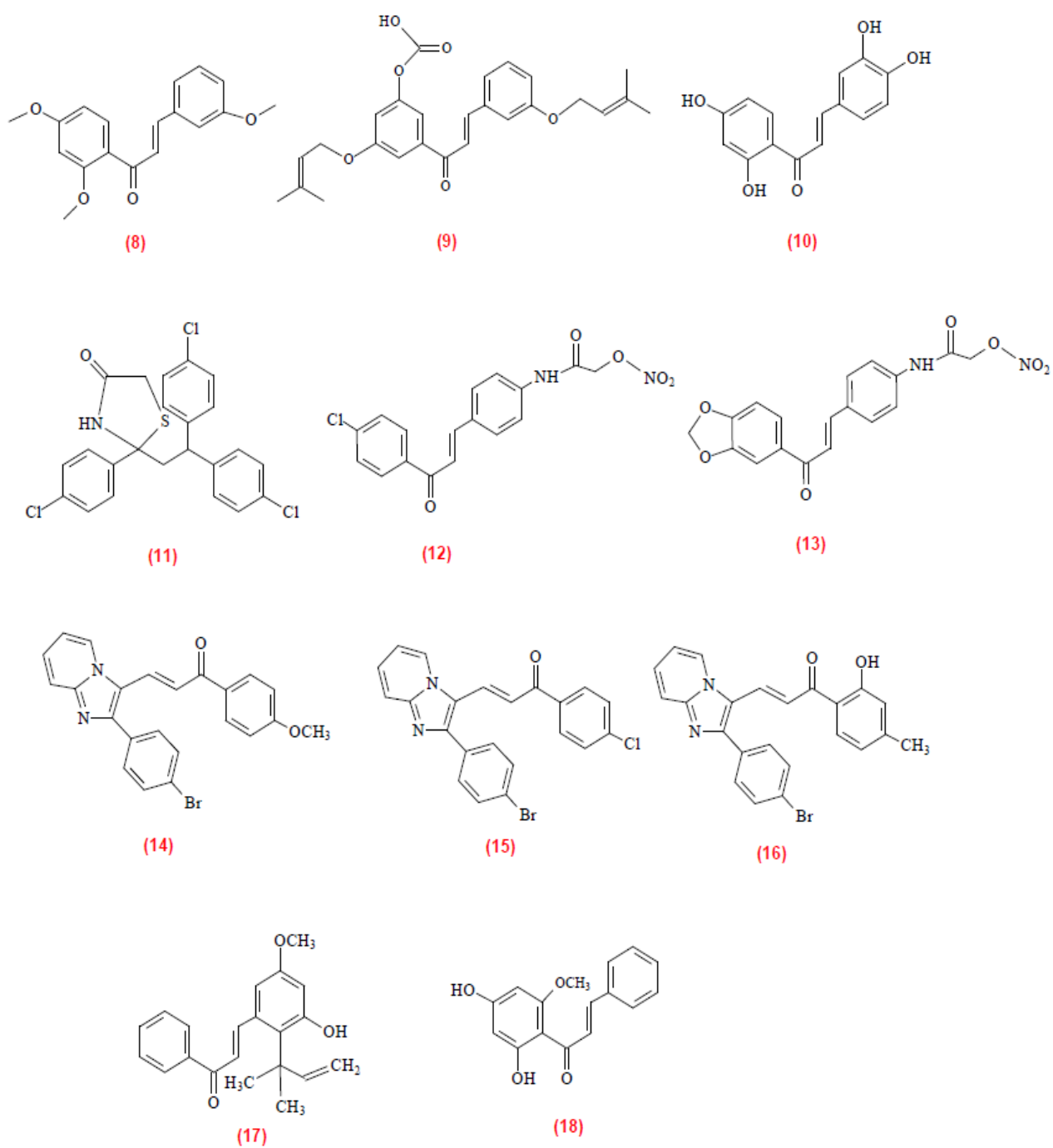


Figura 13: Estruturas de derivados de chalconas candidatos a protótipos de fármacos.

### 3.0. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

- Sintetizar, caracterizar e avaliar a relação estrutura-atividade de uma série de dez chalconas para o controle vetorial do *Aedes aegypti*, como defensivos agrícolas sobre *Phytomonas serpens* e agentes antimicrobianos.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar a (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1), a (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2), a (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3), a (*E*)-1-(benzo [d]-[1,3] dioxol-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4), a (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5), a (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6), (*E*)-1,3-Bis(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona (C-7), (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8), (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9) e (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10) através de reações de condensação de Claisen-Schmidt.
- Caracterizar as chalconas por espectroscopia de absorção na região do Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de massas (CG-EM), Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio e carbono (RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ ) e Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR).
- Avaliar a atividade larvicida contra o vetor da Dengue, Chikungunya e Zika vírus, o *Aedes aegypti*.
- Avaliar a atividade anti-protozoária em *Phytomonas serpens*.
- Avaliar a atividade antimicrobiana em fungos e bactérias

## 4.0. METODOLOGIA

### 4.1. Reagentes

Utilizou-se a acetofenona da marca Vetec e seus derivados, a *p*-metóxi-acetofenona e a 3',4'-metilenodioxiacetofenona da marca Sigma-Aldrich. O benzaldeído foi obtido da Merck, enquanto o anisaldeído (4-metóxi-benzaldeído), o  $\alpha$ -naftaldeído e o furfural foram obtidos da marca Sigma-Aldrich. Os demais reagentes e/ou solventes utilizados, tais como hidróxido de sódio, etanol, acetato de etila, hexano e clorofórmio foram da Synth, Chemis, Nuclear e Vetec, respectivamente.

### 4.2. Procedimento geral para síntese das chalconas

Em um erlenmeyer de 250 mL foram adicionados 20 mL de água e 2,2 g de hidróxido de sódio, em banho de gelo com agitação magnética constante. Após a total dissolução do hidróxido, adicionou-se 12,0 mL de etanol. Em seguida foram acrescentados 5,0 mL da acetofenona e 5,0 mL do benzaldeído e seus respectivos derivados. Após 5 minutos, a mistura reacional foi removida do banho de gelo e mantendo-se a agitação magnética por 3h. Findo este tempo, a mistura reacional foi resfriada em freezer por 24 horas e no dia seguinte filtrada a vácuo. Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada CCD no sistema hexano:acetato 7:3, a revelação das placas foi feita em anisaldeído e iodo. Em alguns casos, tais como na síntese das chalconas C-3, C-5, C-7, C-8, C-9 e C-10 houve total precipitação do produto da reação, não havendo a necessidade de condicioná-las no freezer. Na síntese da C-4, o produto da reação foi extraído com clorofórmio (2 x 10 mL  $\text{CHCl}_3$ ) e finalmente, a amostra foi concentrada num rota-evaporador. As chalconas C-2, C-3, C-6 e C-4 foram purificadas por cristalização, utilizando MeOH e AcOEt à quente.

### **4.3. Ensaios larvicidas em *Aedes aegypti***

Todos os ensaios larvicidas deste trabalho foram realizados no Laboratório de Química farmacêutica da Universidade Federal de Sergipe sob a supervisão do professor Dr. Sócrates Cabral de Holanda Cavalcanti seguindo a metodologia descrita pela Organização Mundial de Saúde e adaptada por Santos *et al.* 2011 com modificações<sup>69,70</sup>

#### **4.3.1. Obtenção dos ovos**

Os ovos de *Aedes aegypti* foram produzidos num insetário e mantidos secos, aderidos em tiras de papel até o uso, utilizando larvas Rockfeller do vetor (sensível ao temefós)<sup>69,70</sup>.

#### **4.3.2. Eclosão das larvas**

Durante os ensaios tiras de papel contendo os ovos foram postas em um recipiente retangular com água e aproximadamente 500 mg de ração para peixe Tetra Color Tropical Granules. O recipiente foi mantido no insetário, com temperatura ( $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) e umidade relativas ( $60\pm 10\%$ ) controladas, de modo a permitir a eclosão e o desenvolvimento das larvas, por volta de quatro dias, quando larvas de terceiro estágio ( $L_3$ ) foram coletadas. A seleção das larvas ocorreu baseada no tamanho e características morfológicas.

#### **4.3.3. Preparo das soluções estoque dos compostos**

Uma solução padrão das chalconas com concentração de 20.000 *ppm* foi preparada com Tween-80 (10% v/v), DMSO (30% v/v), e água desclorada (60% v/v). Assim, foi realizada uma série de diluições variando de 10 a 1000 *ppm*, em 20 mL de água (triplicata). Copos descartáveis foram utilizados para evitar contaminação cruzada e, conseqüentemente, reduzir a probabilidade de erro nos testes.<sup>69,70</sup>

#### 4.3.4. Exposição das larvas

As larvas ficaram expostas à solução por 24 h, registrando-se o total de mortalidade. Os compostos não foram aplicados diretamente nos copos descartáveis contendo as larvas. Inicialmente, os mesmos foram pré-solubilizados em cerca de 5 mL da água dos copos contendo as larvas e, posteriormente, as larvas foram vertidas lentamente. Foram feitos testes paralelos, o controle negativo utilizando Tween-80, DMSO e água, na maior concentração aplicada em cada teste. Como controle positivo, foi utilizado o organofosforado temefós como inseticida padrão.

#### 4.3.5. Análise Estatística

Os dados da taxa de mortalidade foram submetidos à análise Probit 52. A estimativa da  $CL_{50}$  (concentração letal de 50% das larvas) e o intervalo de confiança (IC 95%) foram calculados para cada composto utilizando o software Minitab® (Versão 16.1.1). Em casos onde ocorreu morte no controle  $\geq 20\%$ , os dados foram corrigidos pela fórmula de Abbott's.<sup>71</sup>

$$\%Mortalidade = \{(Ca - Ta)/Ca\} \times 100$$

onde Ca é o número de larvas vivas no controle e Ta, o número de larvas no teste. A atividade dos compostos foi considerada diferente quando o IC 95% não se sobrepôs.

#### 4.4. Ensaios parasitários em promastigotas de *Phytomonas serpens*

Todos os ensaios anti-parasitários deste trabalho foram realizados no Laboratório de Enzimologia da Universidade Federal de Sergipe sob a supervisão da profa. Dra. Roberta Pereira Miranda Fernandes.

#### **4.4.1. Obtenção e cultivo de *P. serpens***

As células promastigotas de *P. serpens* (linhagem 9T) foram obtidas no Instituto Oswaldo Cruz-Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil. Estas foram cultivadas em meio Schneider suplementado com 10% de soro bovino fetal inativado (FBS) e 1% de penicilina-estreptomicina, mantidos a 26 °C em uma incubadora DBO (demanda bioquímica de oxigênio).

#### **4.4.2. Preparo das soluções estoque dos compostos**

Foi preparada uma solução padrão com todas as chalconas em dimetil sulfóxido (DMSO) com concentração de 10 mg/mL. Estas foram diluídas a 50 µg/mL em meio de cultura Schneider completo. A cultura de células de *P. Serpens* foi utilizada ao atingir a sua fase log de crescimento (72 horas) cuja concentração utilizada para o ensaio foi de  $5 \times 10^5$  células/mL.

#### **4.4.3. Exposição das células promastigotas de *P. serpens***

Em micro placas contendo 96 poços, foram adicionadas as amostras diluídas de todas as chalconas com concentração de 50 µg/mL. Em seguida, foi realizada uma série de diluições em triplicata até atingir uma concentração de 0,78 µg/mL. Ainda na placa, foi feita a utilização de poços para o branco, isto é, controle incluindo apenas o patógeno e o tratamento com a droga de referência (Anfotericina B), também diluída. A placa foi incubada em uma estufa DBO a 24°C durante 48 horas. Findo este tempo, cada cavidade foi novamente incubada, desta vez no escuro, adicionando-se 50 µL de uma solução de Resazurina, após um intervalo de 30 a 90 minutos, foi feita a leitura da fluorescência emitida através de um espectrofotômetro, num comprimento de onda de 550-590 nm. Para a determinação da IC<sub>50</sub> da *P. serpens*, foi feita uma planilha no Excel, utilizando a equação da regressão linear.

## **4.5. Ensaios Microbiológicos**

Todos os ensaios microbiológicos deste trabalho foram realizados no laboratório de estrutura de superfície de microorganismos da Universidade Federal do Rio de Janeiro UFRJ, sob a supervisão da profa. Dra. Celuta Sales Alviano, através da metodologia padrão internacional do CLSI/NCCLS (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) descrita para os microorganismos.

### **4.5.1. Preparo das soluções estoque dos compostos**

As soluções estoque das chalconas foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) com concentração de  $1 \text{ mg.mL}^{-1}$ , em seguida, diluídas na proporção de 1:2 em meio de cultivo RPMI – 1640 com glutamina e sem bicarbonato, tamponado com MOPS a pH 7,0 para os fungos e em Caldo Muller-Hinton para a bactéria testada, respectivamente. A concentração máxima das chalconas utilizadas nos testes para determinação das CMI's foram de  $500 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$  para bactérias e de  $250 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$  para fungos.

### **4.5.2. Crescimento de fungos e determinação da Concentração Mínima Inibitória das chalconas**

Os fungos foram crescidos em ágar *Sabouraud* por 48 h a  $26^{\circ} \text{C}$ . Após o crescimento, foi feita uma suspensão em água de leveduras ou de conídios para os fungos filamentosos com o objetivo de determinar a D.O. de 0,08 – 0,1 em comprimento de onda de 530 nm com o auxílio de um espectrofotômetro. Em seguida foram feitas diluições sucessivas do inóculo 1:50 ( $10 \text{ } \mu\text{L}$  em  $500 \text{ } \mu\text{L}$  de meio de cultura RPMI) e 1:20 ( $100 \text{ } \mu\text{L}$  em  $2000 \text{ } \mu\text{L}$  de meio). Em cada poço da placa de 96 poços, foi adicionado  $100 \text{ } \mu\text{L}$  do inóculo, cujo volume final do meio de cultura RPMI com as chalconas foi de  $200 \text{ } \mu\text{L}$  e suas respectivas diluições, obtendo-se uma suspensão de  $5 \times 10^3 \text{ UFC.mL}^{-1}$  (Unidade de formação de colônias).



#### **4.5.3. Crescimento de bactérias e determinação da Concentração Mínima Inibitória das chalconas**

As bactérias foram crescidas em meio ágar BHI a 37°C. O inóculo inicial foi obtido através da suspensão em água para determinar a D.O. de 0,08 – 0,1 em comprimento de onda de 625 nm. Foram feitas diluições do inóculo inicial 1:20 (100  $\mu\text{L}$  em 2000  $\mu\text{L}$  de meio) para obtenção do inóculo de  $5 \times 10^6 \text{ UFC.mL}^{-1}$ . Em cada poço da placa de 96 poços, foi adicionado 10  $\mu\text{L}$  do inóculo, cujo volume final do meio com as chalconas testadas e suas respectivas diluições foi de 110  $\mu\text{L}$ , obtendo-se uma suspensão de  $5 \times 10^5 \text{ UFC.mL}^{-1}$ . A CMI capaz de inibir totalmente o crescimento microbiano foi determinada visualmente pela turvação após incubação, e confirmada pela adição de 30  $\mu\text{L}$  de Resazurina (0,005% em PBS pH 7,2), que possui cor azul e quando oxidada na presença de células viáveis à resofurina, apresenta coloração rosa.

## **4.6. EQUIPAMENTOS**

### **4.6.1. Ponto de fusão**

As determinações dos pontos de fusão das chalconas foram feitas num equipamento Micro Química MQAPF-301 com taxa de aquecimento de 1°C a 3°C/min pertencente ao laboratório de química orgânica experimental do departamento de química da Universidade Federal de Sergipe.

### **4.6.2. Espectrometria de absorção na região do infravermelho (FTIR)**

Os espectros de absorção na região do Infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro de UV-Vis modelo Evolution 220 da Thermo Scientific com feixe duplo e sonda de fibra ótica pertencente ao Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA). As análises foram realizadas utilizando pastilhas de brometo de potássio anidro (KBr). Os máximos de frequência ( $\nu_{\text{máx}}$ ) das absorções foram expressos em centímetros recíprocos ( $\text{cm}^{-1}$ ) com faixa de absorção de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

### **4.6.3. Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas/ Detector de ionização em chama (CG/EM/DIC)**

As chalconas sintetizadas foram analisadas utilizando um GC-2010 Plus; GCMS-QP2010 Ultra, Shimadzu, equipado com um amostrador automático AOC-20i (Shimadzu) pertencente ao laboratório de cromatografia do departamento de química da Universidade Federal de Sergipe. As separações foram realizadas usando uma coluna capilar de sílica fundida Rtx®-5MS Restek (polissiloxano 5%-difenil-95%-dimetil) de 30 m x 0,25 mm de diâmetro interno (d.i.), 0,25- $\mu\text{m}$  de espessura de filme, em um fluxo constante de hélio (99,999 %) com taxa de 1,2  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . O volume de injeção utilizado foi de 1  $\mu\text{L}$  (10  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ), com uma razão de *split* de 1:30. A temperatura do forno foi programada a partir de 80°C (isoterma durante 1,0 min), com um aumento de 6°C/min, em seguida, a isoterma foi finalizada a 300 °C por 10 minutos.

#### 4.6.4. CG/DIC

A ionização no CG/DIC foi realizada por uma chama proveniente dos gases hidrogênio 5.0 (30 mL min<sup>-1</sup>) e ar sintético (300 mL min<sup>-1</sup>). As espécies coletadas, e a corrente elétrica gerada foram amplificadas e processadas. O processamento de dados foi realizado utilizando o software CG Postrun Analysis (Labsolutions- Shimadzu).

#### 4.6.5 CG/EM

Para o CG/EM as moléculas foram ionizadas por impacto de elétrons com energia de 70 eV. Os fragmentos foram analisados por um quadrupolo programado para filtrar fragmentos/íons com m/z na ordem de 40 a 500 Da e detectados por um multiplicador de elétrons. O processamento de dados foi realizado com software CG-MS Postrun Analysis (Labsolutions- Shimadzu).

#### 4.6.6 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (DEPT 135°).

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas utilizando um aparelho Bruker AVANCE III HD, operando a 11,75 teslas, observando os núcleos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C a 500,13 e 125,76 MHz, respectivamente, equipado com uma sonda multinuclear de 5 mm (BBFO Plus SmartProbe™) com gradiente de campo na direção Z, pertencente ao Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia (INPA). As amostras foram solubilizadas em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>). Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm ( $\delta$ ) e as multiplicidades dos sinais indicadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), dt (duplo triplete), ddt (duplo duplo triplete). As constantes de acoplamento (J) foram registradas em Hertz (Hz). Apenas a amostra C-1 foi feita observando os núcleos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C a 300 MHz.

#### **4.6.7 Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR)**

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos na Central Analítica do Laboratório Temático de Química de Produtos Naturais do Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (CALTQPN/INPA) utilizando um aparelho Bruker modelo microTOF-Q II com analisador “*time off flight*” e fonte “*Electrospray Ionization*” operando no modo positivo (ESI+). Para tratamento dos dados obtidos foi utilizado o programa Compass versão 4.1.

## 5.0. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. SÍNTESE

Foram sintetizadas dez chalconas a partir da reação de condensação de Claisen-Schmidt utilizando a acetofenona e seus derivados, a *p*-metóxi-acetofenona e 3',4'-metilenodioxi-acetofenona com o benzaldeído, anisaldeído,  $\alpha$ -naftaldeído e furfural (Figura 14). Após a purificação, foram determinados os rendimentos, os pontos de fusão e os fatores de retenção RF de cada composto, cujo sistema de eluição foi de hexano:acetato 7:3 (Tabela 1). Conforme exposto na tabela, os pontos de fusão dos compostos sintetizados estão de acordo com a literatura e os rendimentos reacionais variaram de 70% a 95%.

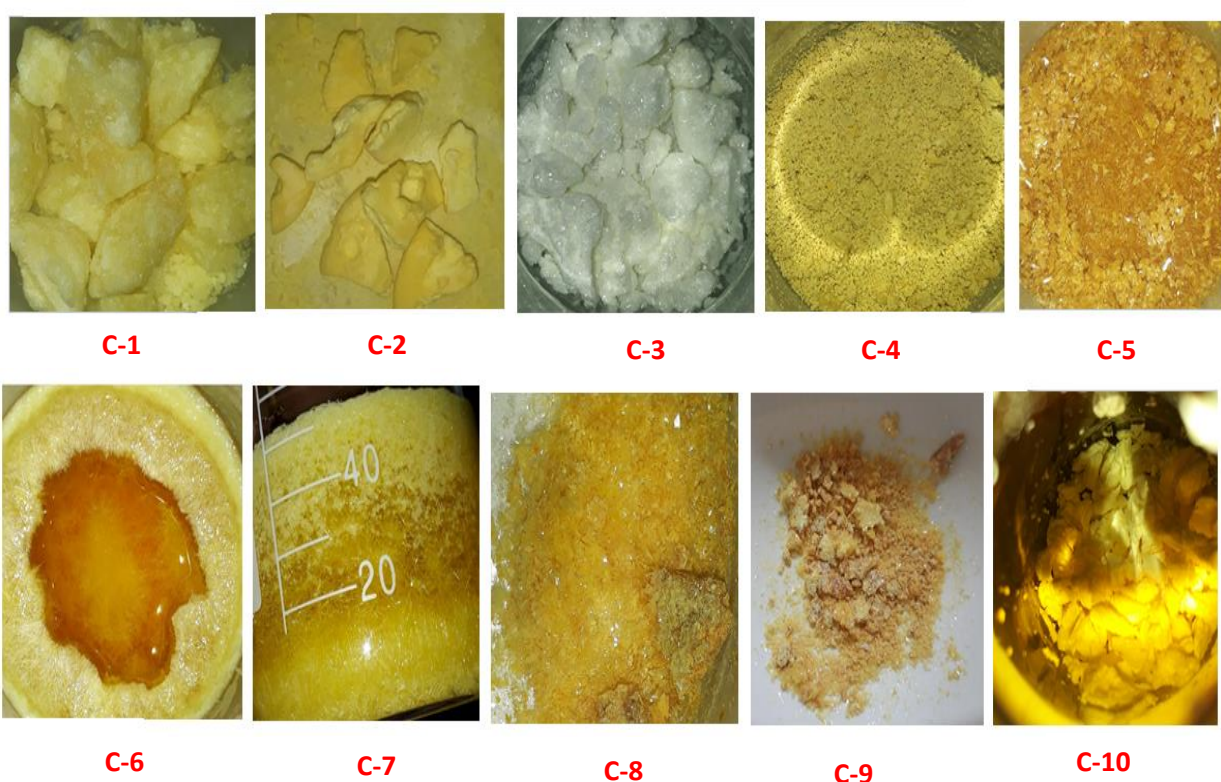
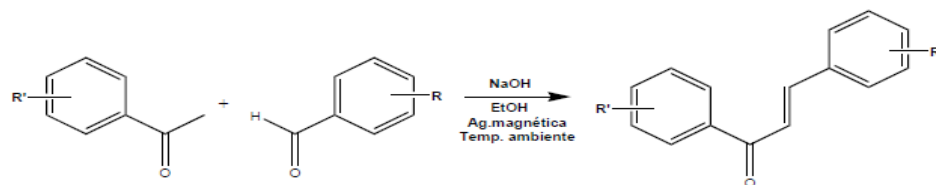


Figura 14: Relação de chalconas sintetizadas. Fonte: Arquivo pessoal

**Tabela 1: Rendimentos, ponto de fusão e fator de retenção das chalconas C-1 a C-10**



COMPOSTO	SUBSTITUINTE (R')	SUBSTITUINTE (R)	MASSA MOLAR (g.mol <sup>-1</sup> )	RENDIMENTO (%)	P.F EXP. (°C)	P.F LIT. (°C)	R.F
C-1	H	H	208	90	54,1-554,3	53-54 <sup>72</sup>	0,4
C-2	H	4-OCH <sub>3</sub>	238	75	75-76	78-79 <sup>72</sup>	0,4
C-3	4'-OCH <sub>3</sub>	H	238	78	73-75	74-75 <sup>73</sup>	0,5
C-4	3,4-Metilenodioxi	4-OCH <sub>3</sub>	282	81	240-242	241-243 <sup>74</sup>	0,6
C-5	H	1-Naftil	258	93	79-81	*	0,6
C-6	4'-OCH <sub>3</sub>	1-Naftil	288	70	89-91	*	0,5
C-7	4'-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	268	95	100-102	101-102 <sup>73</sup>	0,4
C-8	3,4-Metilenodioxi	1-Naftil	302	95	137-138	137-139 <sup>80</sup>	0,5
C-9	4'-OCH <sub>3</sub>	2-furanil	228	90	76-77	76-78 <sup>81</sup>	0,4
C-10	3,4-Metilenodioxi	2-furanil	242	85	115-117	*	0,5

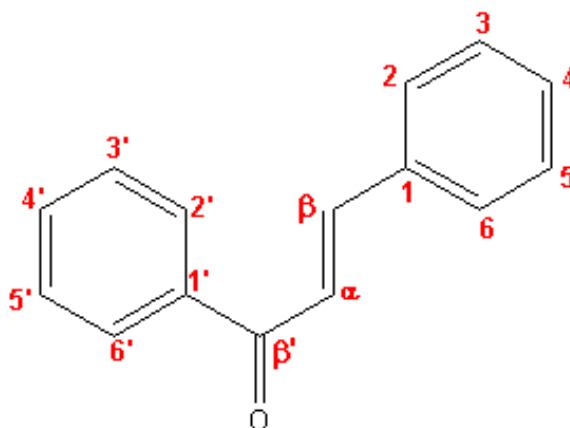
P.F EXP. = Ponto de fusão experimental

P.F LIT.= Ponto de fusão da literatura

R.F = Fator de retenção

## 5.2. Caracterização das Chalconas

### 5.2.1. Caracterização da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1)



O espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-1 (Figura 15) indicou a presença de alceno *trans* através dos estiramentos em  $\nu$  C=C em  $1603\text{ cm}^{-1}$ , de carbonila conjugada em  $\nu$  C=O em  $1666\text{ cm}^{-1}$  e de anel aromático em  $\nu$  C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H em  $3052\text{ cm}^{-1}$ .<sup>72,78</sup> Essas atribuições fazem parte do esqueleto base de uma chalcona e serão frequentes nos demais compostos deste trabalho.

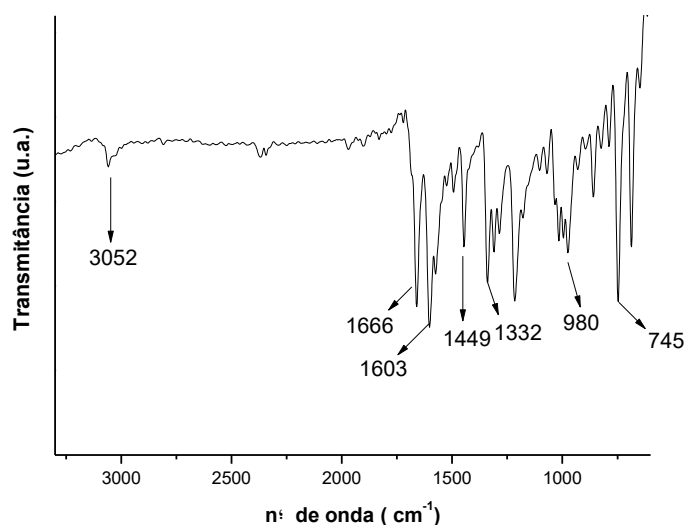
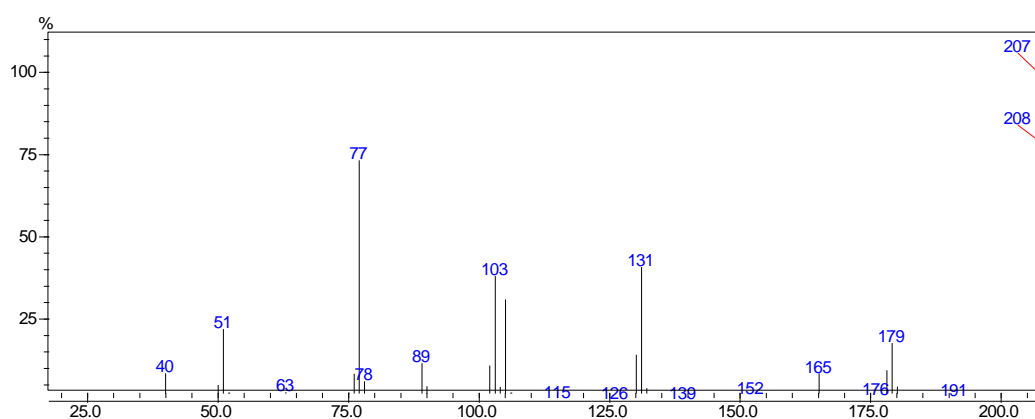
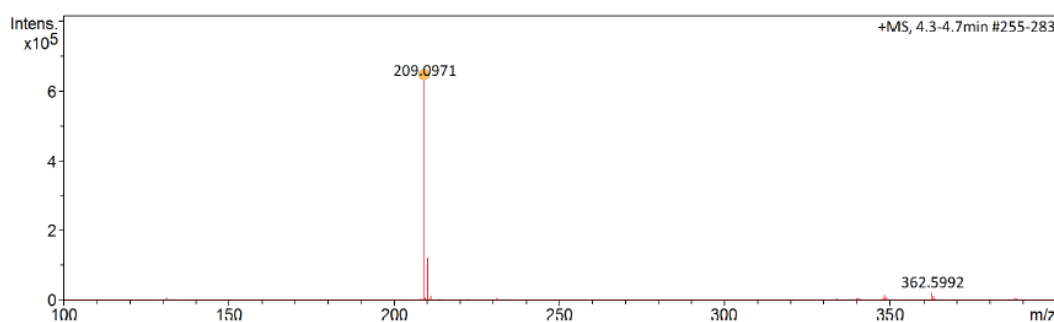


Figura 15: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1)

As integrações do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  totalizaram 12 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 11 sinais de carbono, sendo 4 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 208$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 16) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 17) com  $[\text{M}^+1]^+ 209,0971$ .<sup>72,76,77</sup>



**Figura 16: Espectro de massas da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1)**

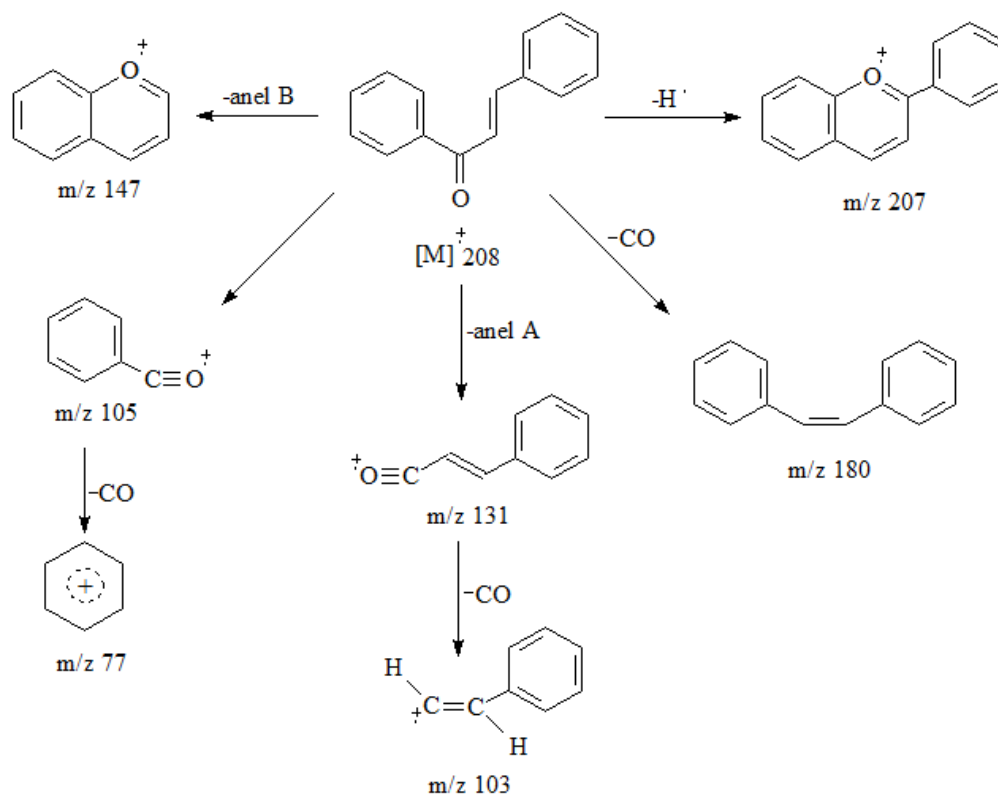


**Figura 17: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1)**

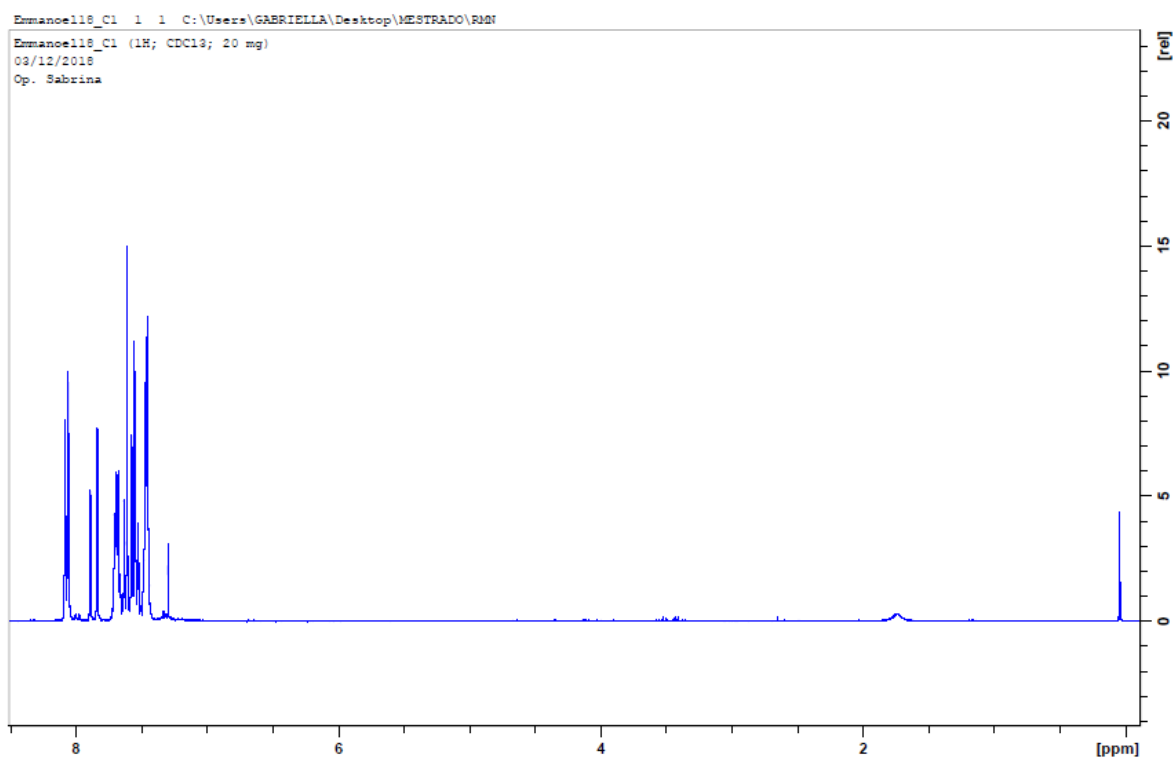


Os fragmentos de massas (Figura 18) em  $m/z$  105,  $m/z$  131 e  $m/z$  77 indicam que os anéis A e B são monossustituídos, os quais são confirmados pelos sinais de hidrogênio pertencentes à região de aromático entre 7,45-8,07  $ppm$  (Figuras 19 a 21). Contudo, os mais desprotegidos apresentam deslocamento superior nos carbonos  $C'_2$  e  $C'_6$ , ambos com 132,7  $ppm$  em relação a  $C'_3$  e  $C'_5$  com 130,5  $ppm$  no anel A. Este efeito é minimizado nos carbonos  $C_2$  e  $C_6$  com 128,6  $ppm$  em relação a  $C_3$  e  $C_5$  com 128,5  $ppm$  no anel B porque o efeito anisotrópico da ligação dupla é inferior ao efeito anisotrópico da carbonila. Além disso, tanto os sinais de  $H_\alpha$  em 7,59  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,72$  Hz) e  $H_\beta$  em 7,86  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,72$ Hz) integrando para 1H cada, quanto os deslocamentos de  $C_\alpha$  em 121,9  $ppm$ ,  $C_\beta$  em 144,8  $ppm$  e de  $C=O$  em 190,5  $ppm$  nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT 135° (Figuras 22 a 25) confirmam a presença de alceno *trans* e de carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, respectivamente.<sup>72,75-77</sup>

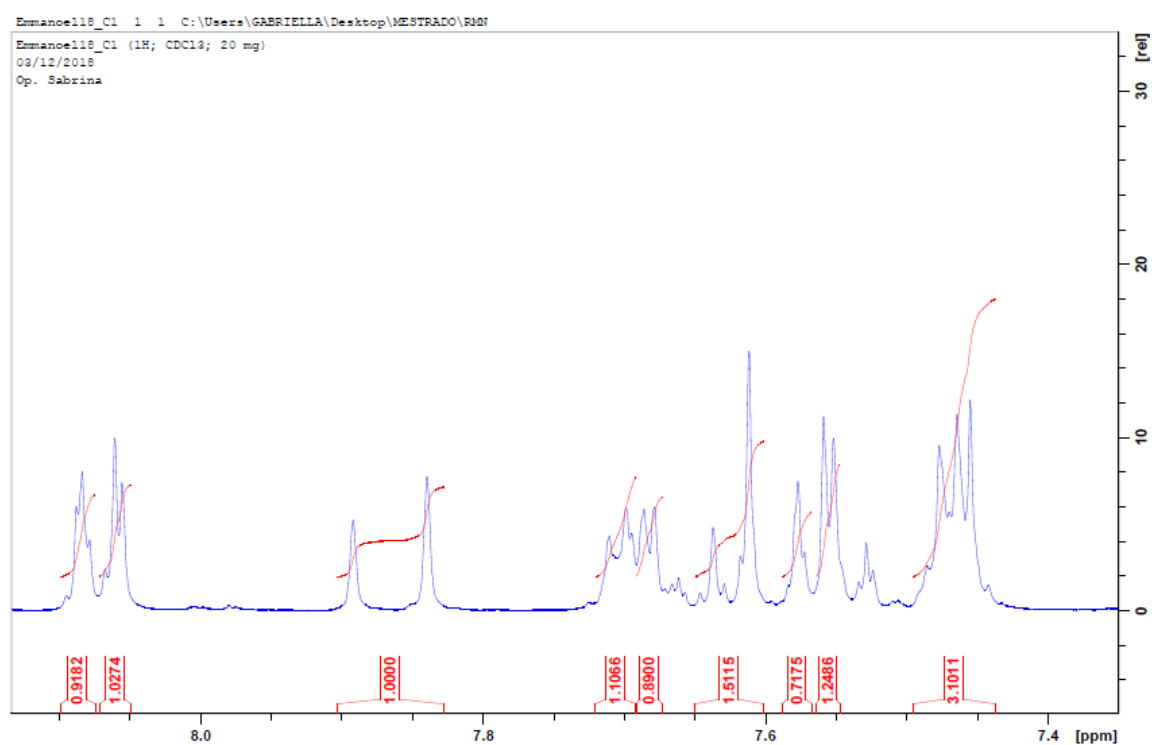
Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $C_{15}H_{12}O$  da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona C-1. As demais atribuições de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  (DEPT 135°) desta molécula e suas análogas com anel benzênico estão representadas na **Tabela A1** em APÊNDICES desta dissertação.



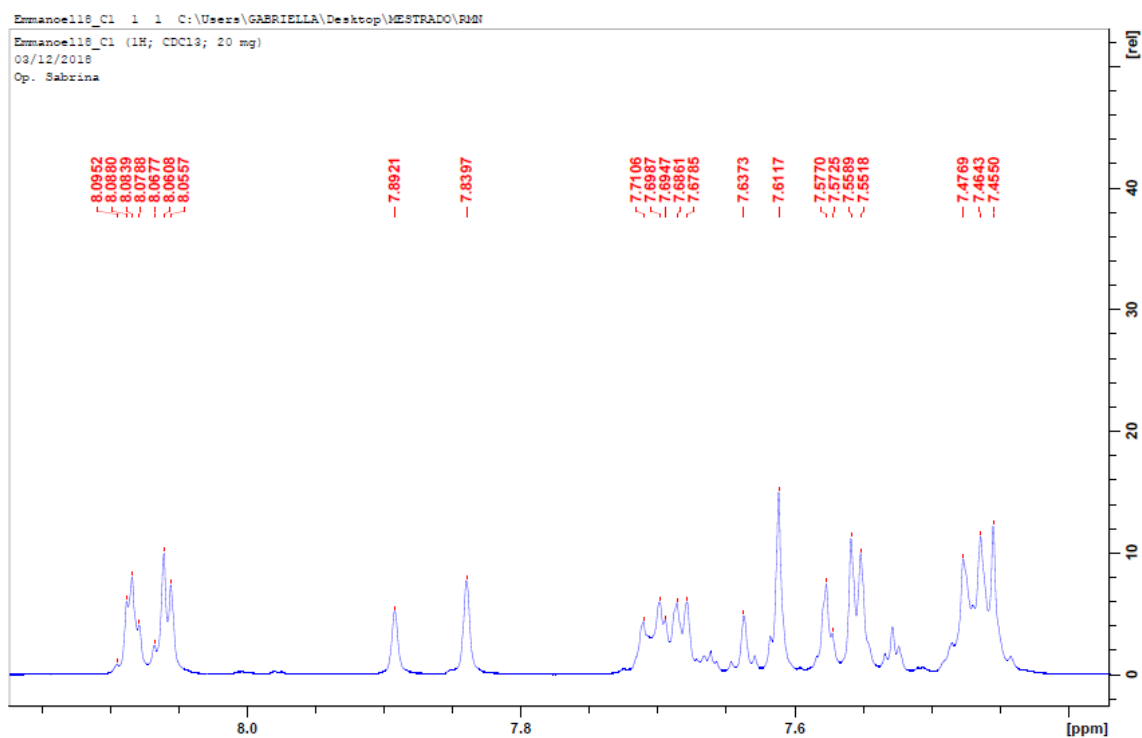
**Figura 18:** Principais íons de fragmentação da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona C-1 obtidos por espectrometria de massas



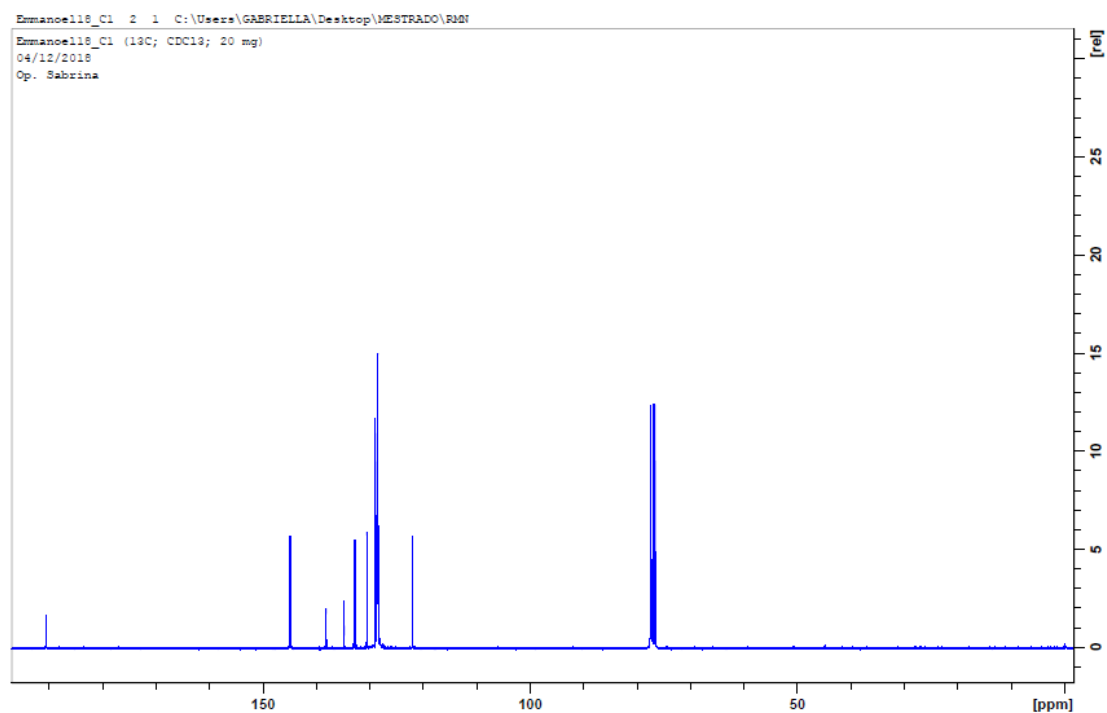
**Figura 19: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 20: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 21: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 22: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .**

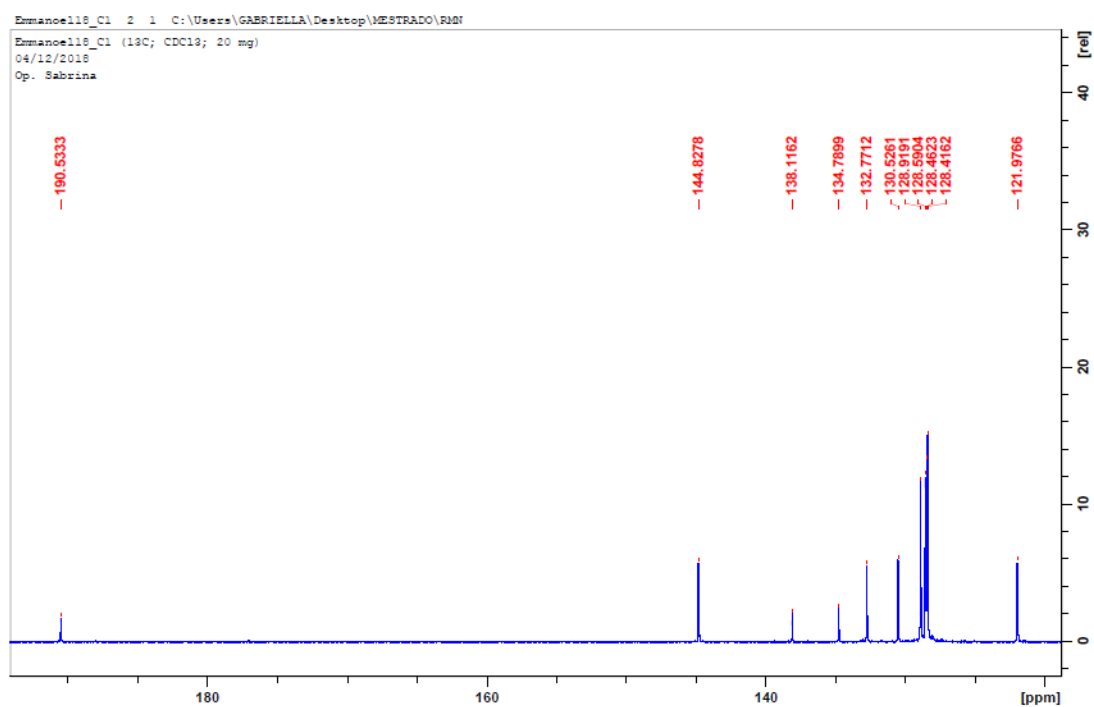


Figura 23: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .

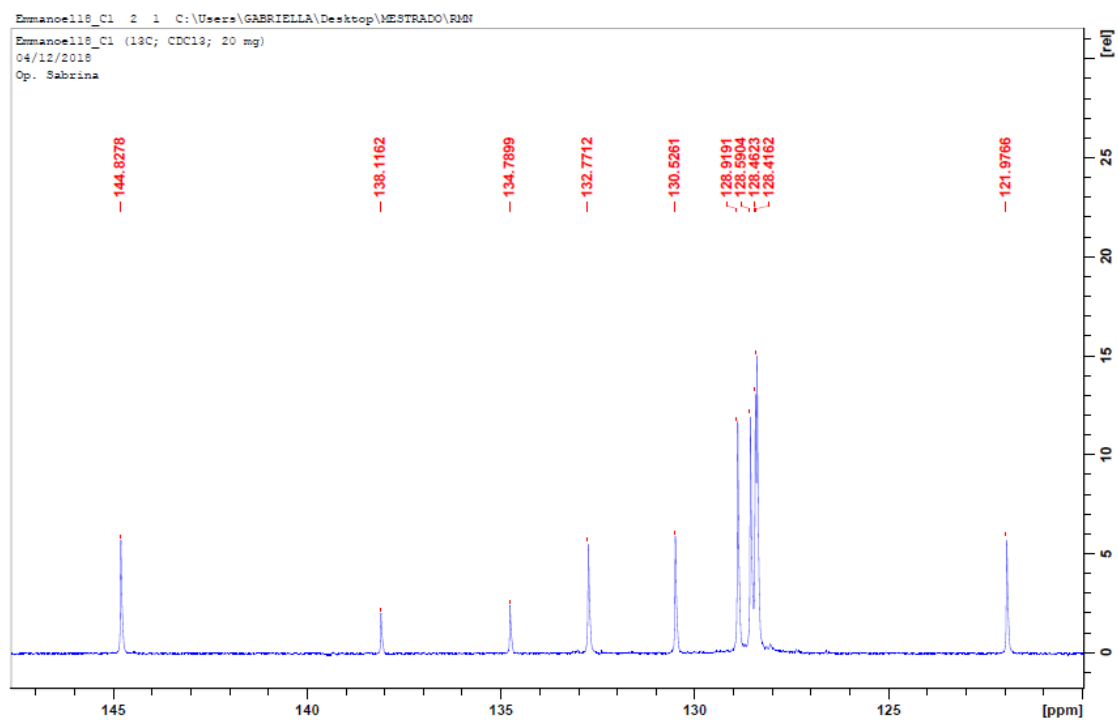
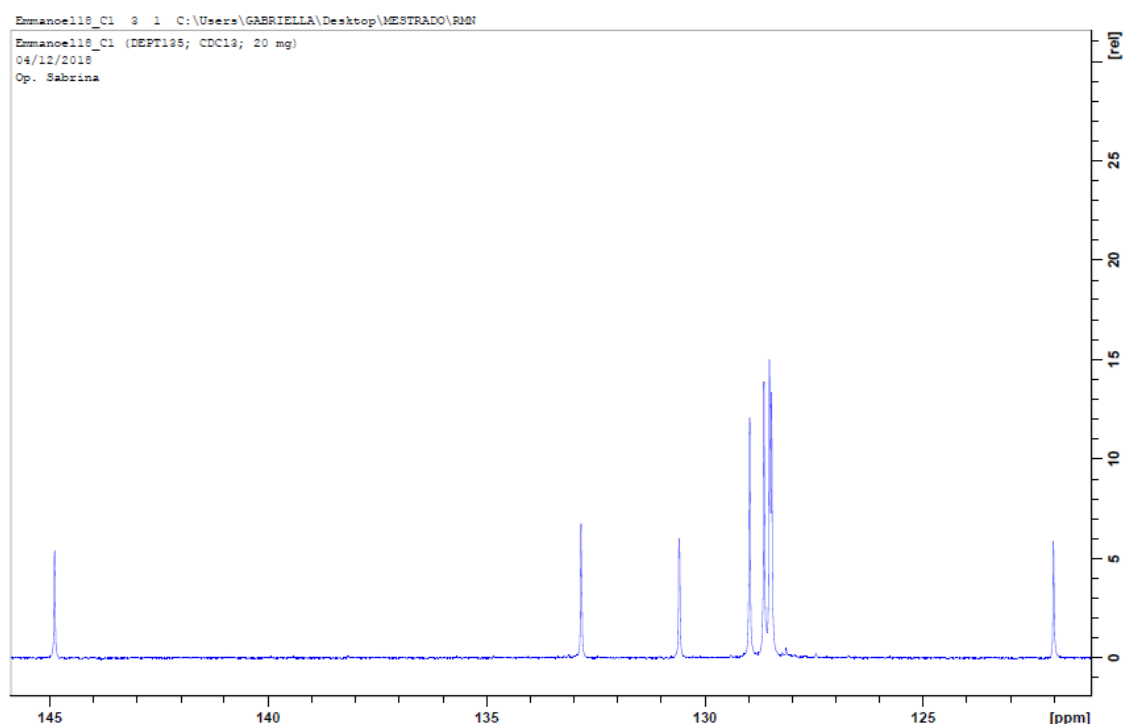
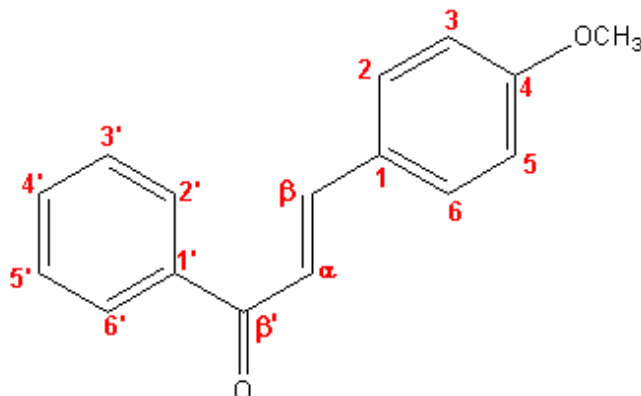


Figura 24: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 25:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da *(E)*-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (C-1) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.2.2 Caracterização da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2).



O espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-2 (Figura 26) indicou a presença de metoxila através dos estiramentos em  $\nu$  C–O em  $1214\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  C–O–C em  $1265\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu$  Csp<sub>3</sub>–H em  $2831\text{ cm}^{-1}$ , além de alceno *trans* em  $\nu$  C=C em  $1602\text{ cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu$  C=O em  $1660\text{ cm}^{-1}$  72,78.

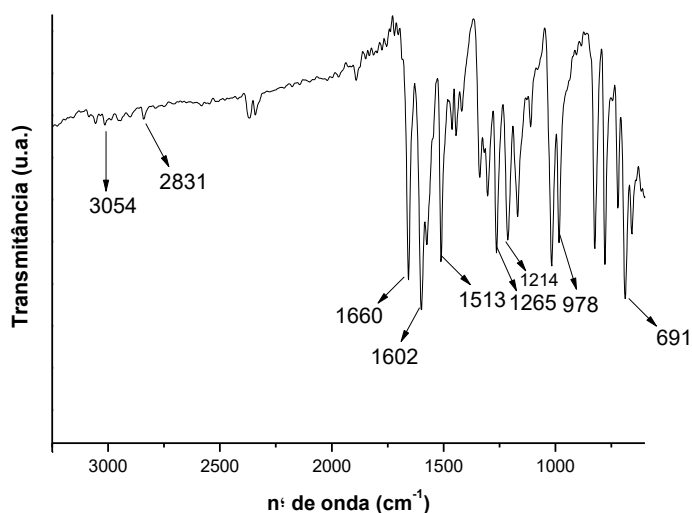
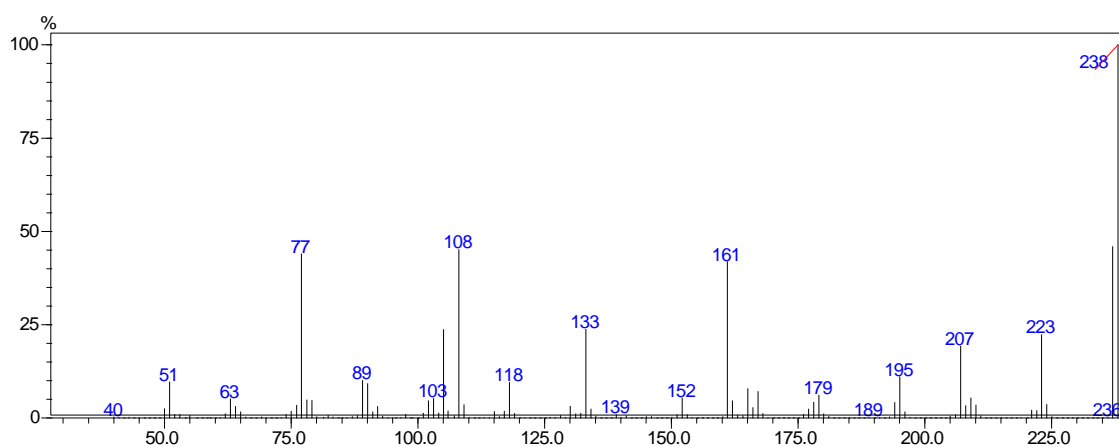
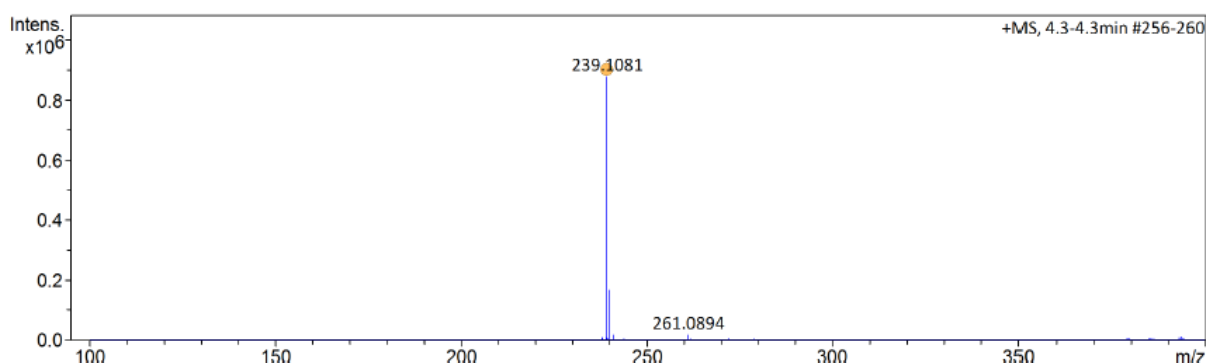


Figura 26: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2).

As integrações do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  totalizaram 14 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 12 sinais de carbono, sendo 4 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 238$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 27) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 28) com  $[\text{M}+1]^+ 239,1081$ .<sup>72,76,77</sup>

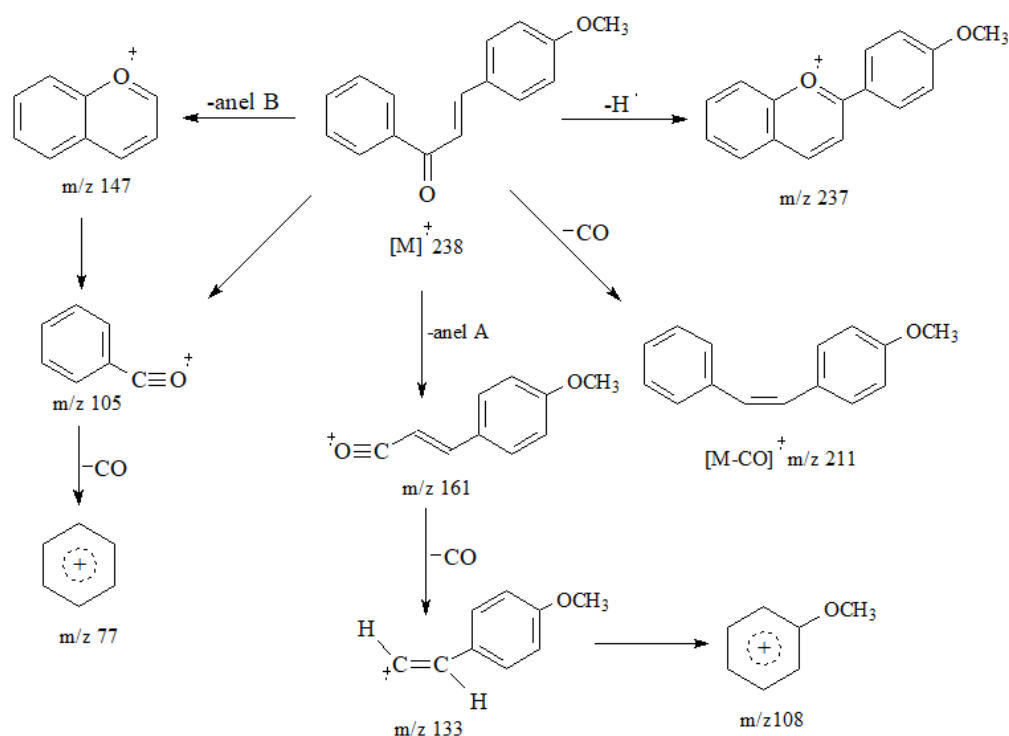


**Figura 27: Espectro de massas da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1ona (C-2)**



**Figura 28: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1ona (C-2)**

Os fragmentos de massas (Figura 29) em  $m/z$  77 e  $m/z$  105 indicam que o anel A é monosubstituído, enquanto o fragmento com  $m/z$  161 indica que a metoxila está ligada ao anel B. Esses fragmentos e a presença da metoxila são confirmados pelos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  pertencentes à região de aromático entre 6,85-7,99  $\text{ppm}$  (Figuras 30 a 32), especificamente com dois dupletos em 7,42  $\text{ppm}$  ( $J=8,68$  Hz) e 6,86  $\text{ppm}$  ( $J=8,68$  Hz) integrando para 2H cada, que são característicos de anel aromático *p*-dissubstituído, além do simpleto em 3,75  $\text{ppm}$  integrando para 3H, que corrobora com o sinal de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135° (Figuras 33 a 36) em 58,0  $\text{ppm}$ , respectivamente. Além disso, os sinais de  $\text{H}_\alpha$  em 7,39  $\text{ppm}$  ( $d$ ;  $J= 15,6$  Hz) e  $\text{H}_\beta$  em 7,75  $\text{ppm}$  ( $d$ ;  $J= 15,6$  Hz) integrando para 1H cada, em junção com os deslocamentos de  $\text{C}_\alpha$  em 119,7  $\text{ppm}$ ,  $\text{C}_\beta$  em 144,7  $\text{ppm}$  e de  $\text{C}=\text{O}$  em 190,4  $\text{ppm}$  nos espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135° (Figuras 33 a 36) confirmam a presença do alceno *trans* e da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada. Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2)<sup>72,75-77</sup>.



**Figura 29: Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) obtidos por espectrometria de massas.**



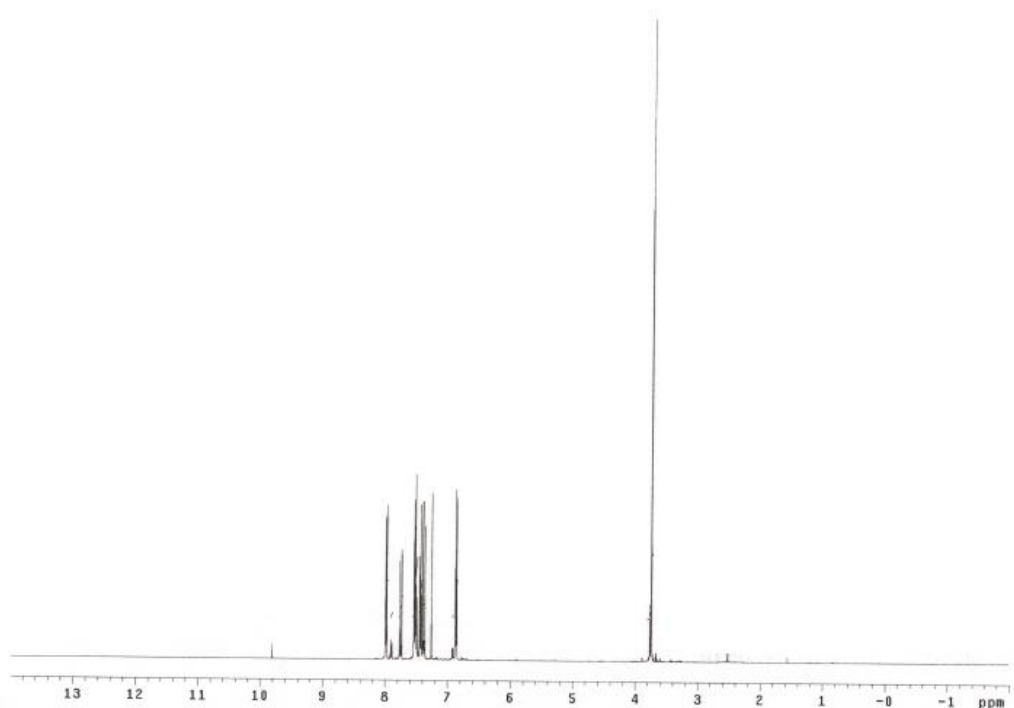


Figura 30: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .

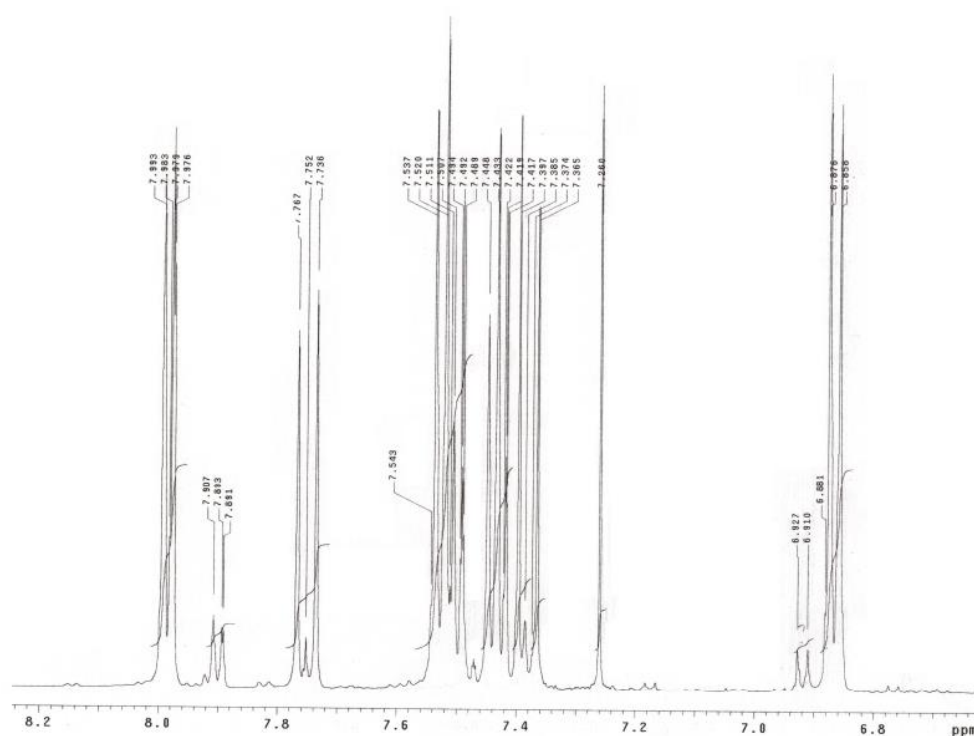


Figura 31: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos e integrações da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$

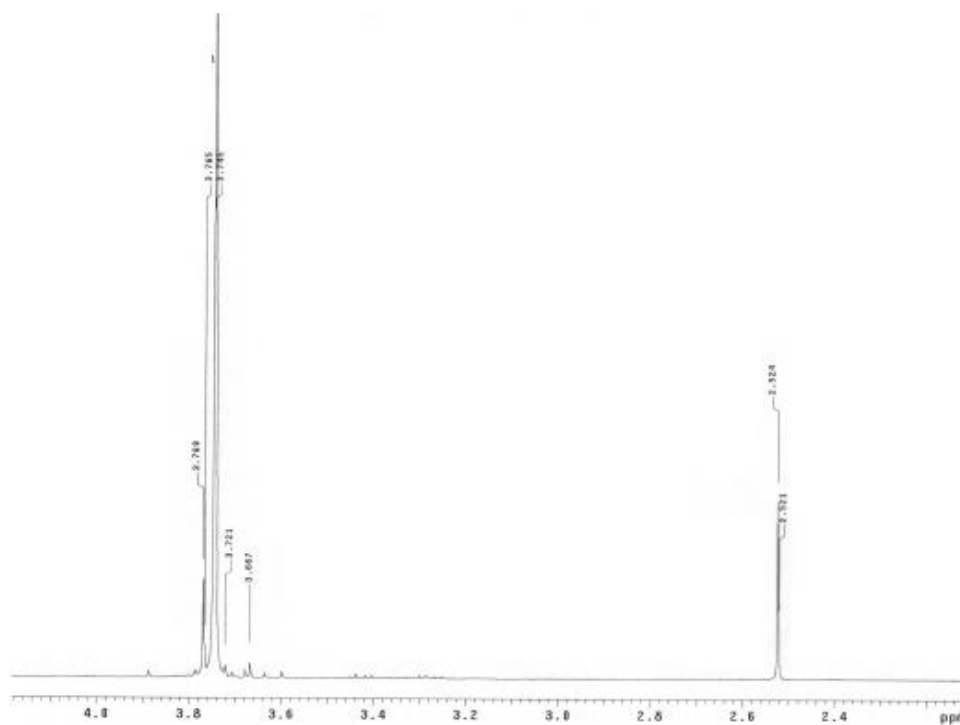


Figura 32: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos e integrações da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .

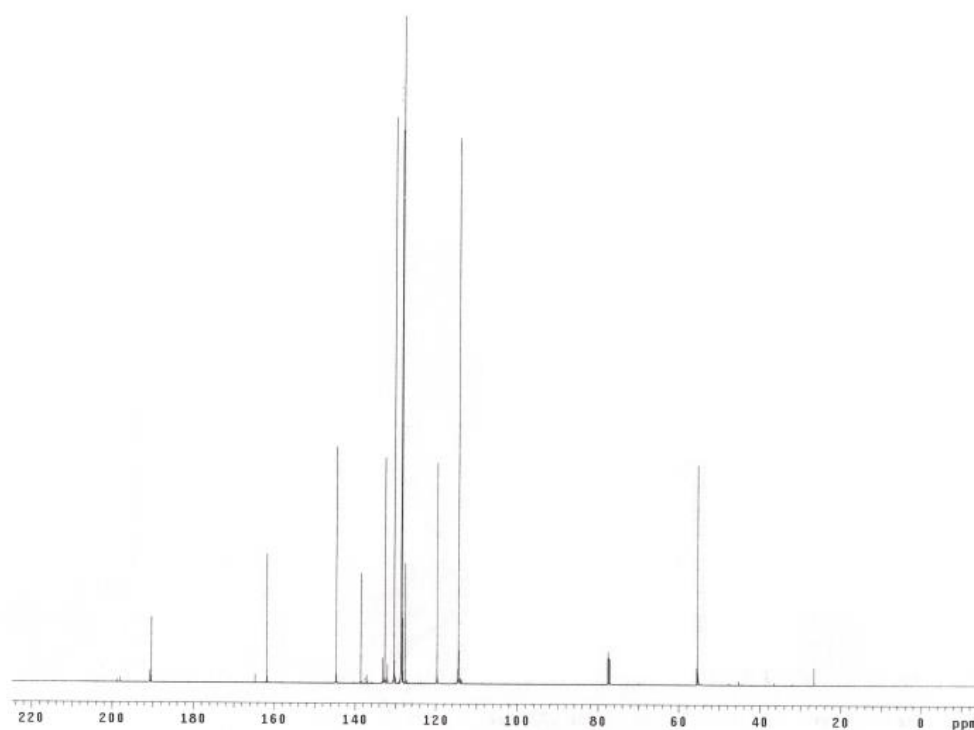


Figura 33: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .

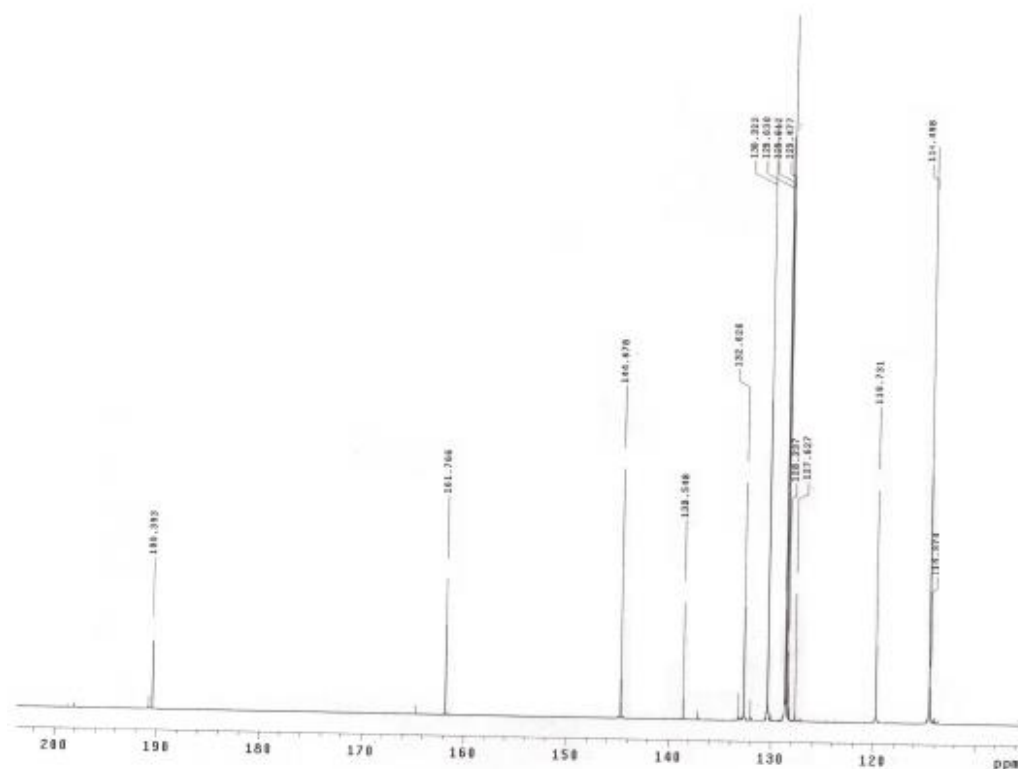


Figura 34: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .

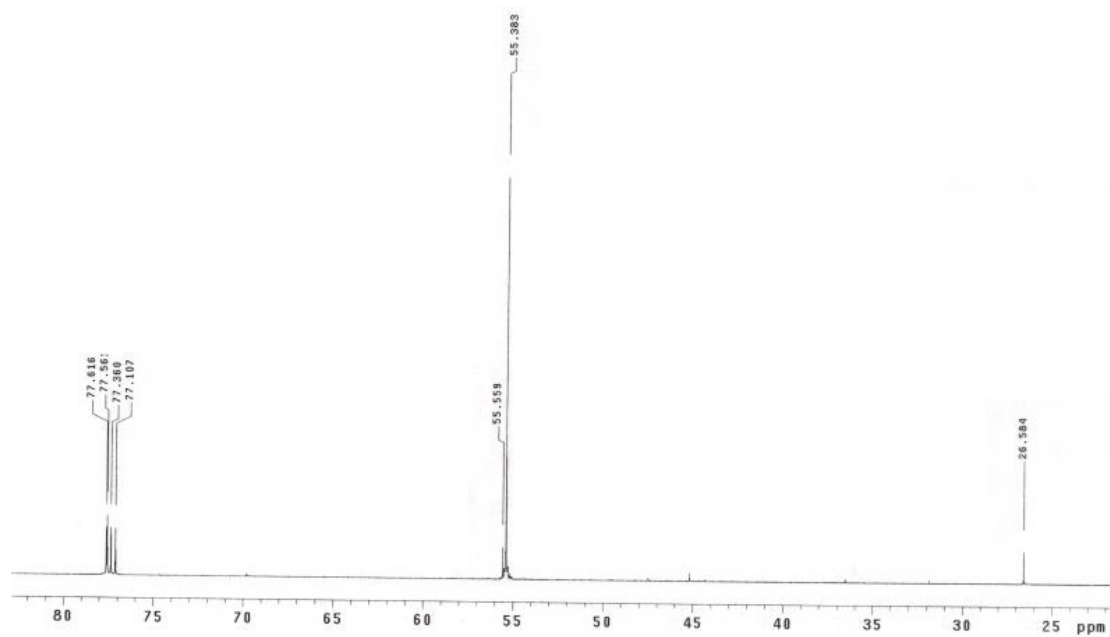
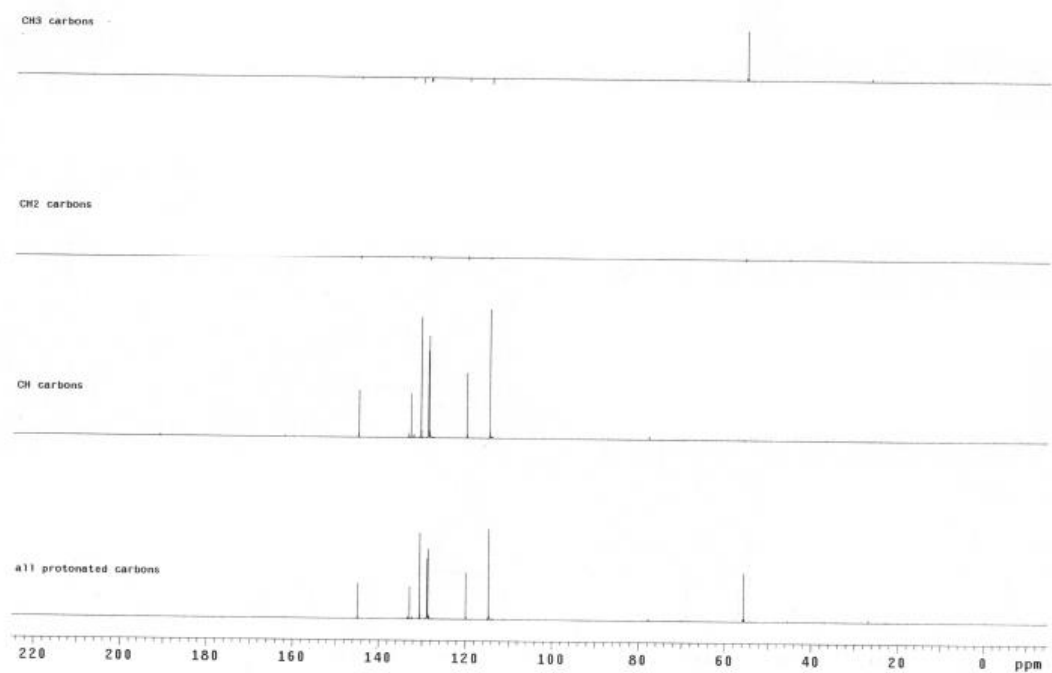
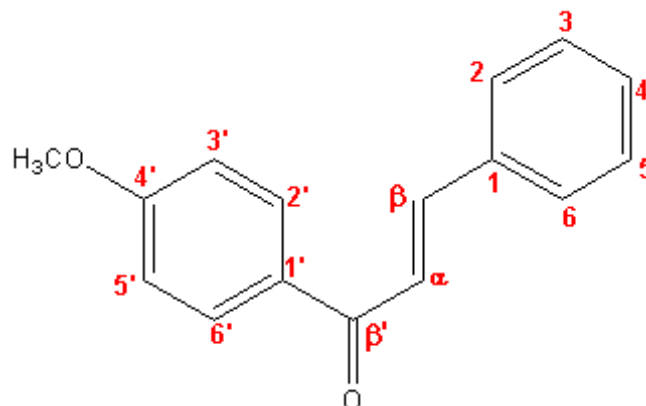


Figura 35: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 36: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) com deslocamentos da *(E)*-1-fenil-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-2) em  $\text{CDCl}_3$ .**

### 5.2.3. Caracterização da (E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3).



Semelhante ao espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-2, a chalcona C-3 (Figura 37) também indicou a presença de metoxila através dos estiramentos em  $\nu$  C–O em  $1220\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  C–O–C em  $1265\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu$  C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-H em  $2850\text{ cm}^{-1}$ , de dupla *trans* em  $\nu$  C=C em  $1596\text{ cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu$  C=O em  $1653\text{ cm}^{-1}$ .<sup>73,78</sup>

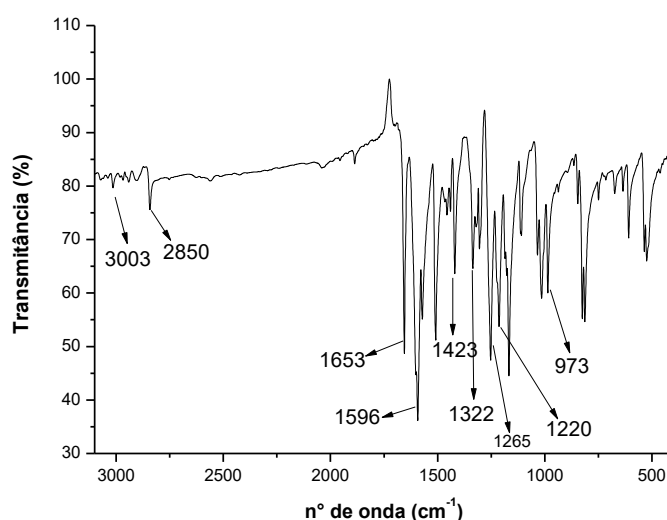
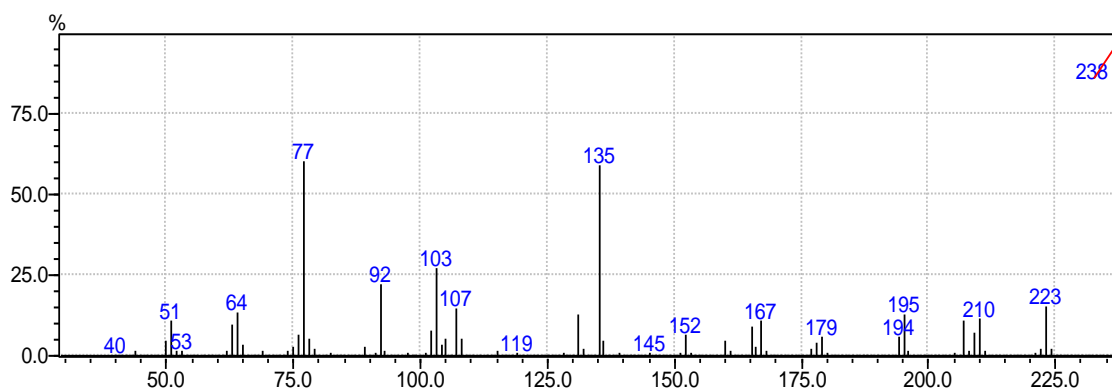
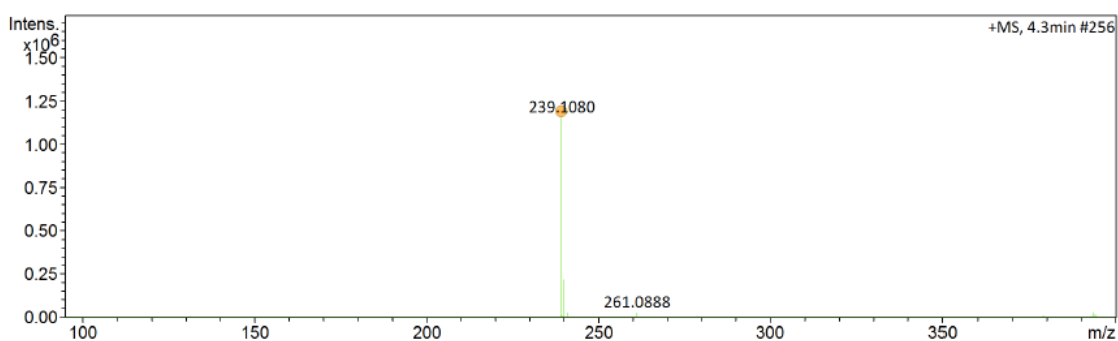


Figura 37: Espectro de absorção na região do infravermelho da (E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3).

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 14 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 12 sinais de carbono, sendo 4 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 238$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 38) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 39) com  $[\text{M}^{+1}]^+ 239,1080$ .<sup>73,76,77</sup>

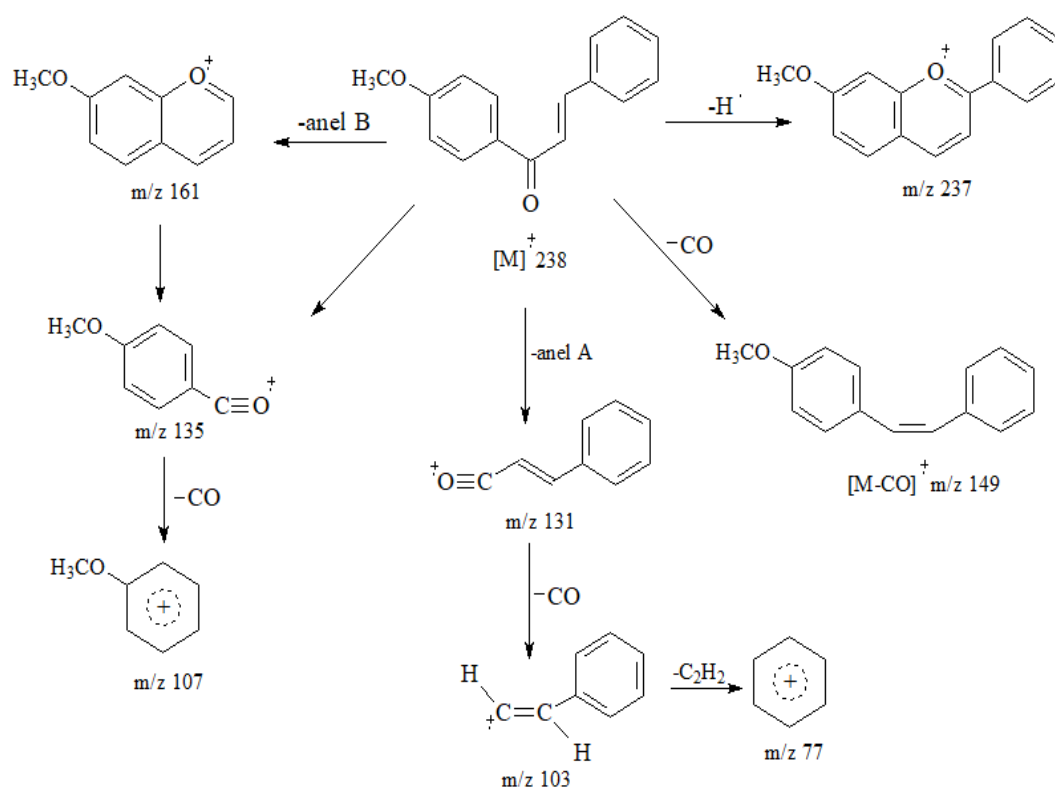


**Figura 38: Espectro de massas da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3)**



**Figura 39: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-fenil-(4'-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3)**

Os fragmentos de massas (Figura 40) em  $m/z$  135 e  $m/z$  107 indicam que a metoxila está ligada no anel A, enquanto os fragmentos em  $m/z$  131 e  $m/z$  103 indicam que o anel B é monosubstituído. Esses fragmentos e a presença da metoxila são confirmados pelos sinais de  $^1\text{H}$  pertencentes à região de aromático entre 7,01-8,09  $\text{ppm}$  (Figuras 41 a 45), especificamente com dois dupletos em 7,02  $\text{ppm}$  ( $J=8,9$  Hz) e 8,04  $\text{ppm}$  ( $J=8,7$  Hz) integrando para 2H cada, característicos de anel aromático  $p$ -dissubstituído e pelo simpleto em 3,93  $\text{ppm}$  integrando para 3H, que corrobora com o sinal em 55,5  $\text{ppm}$  observado nos espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135° (Figuras 46 a 48). Além disso, os sinais de  $\text{H}_\alpha$  em 7,58  $\text{ppm}$  ( $d$ ;  $J=15,65$  Hz) e  $\text{H}_\beta$  em 7,84  $\text{ppm}$  ( $d$ ;  $J=15,65$  Hz) integrando pra 1H em conjunto com os deslocamentos de  $\text{C}_\alpha$  em 121,9  $\text{ppm}$ ,  $\text{C}_\beta$  em 143,9  $\text{ppm}$  e de  $\text{C}=\text{O}$  em 188,7  $\text{ppm}$  nos espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135° confirmam a presença do alceno *trans* e da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada. Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3)<sup>73,75-77</sup>.



**Figura 40:** Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) obtidos por espectrometria de massas.

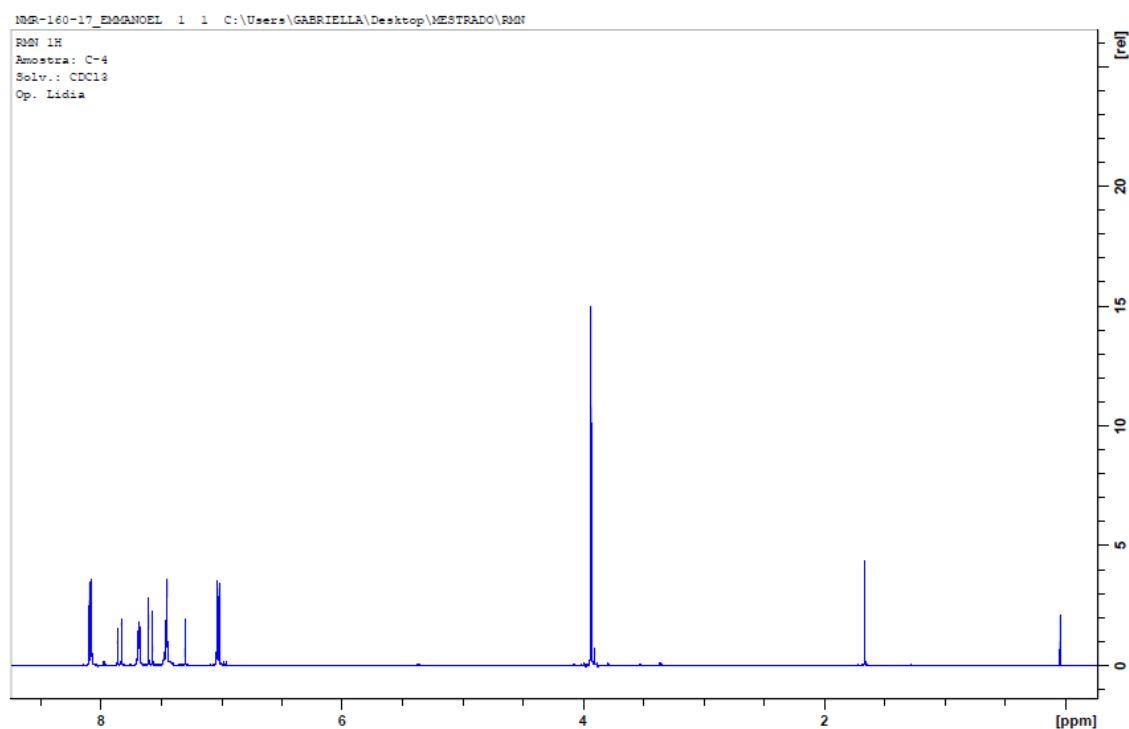


Figura 41: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$

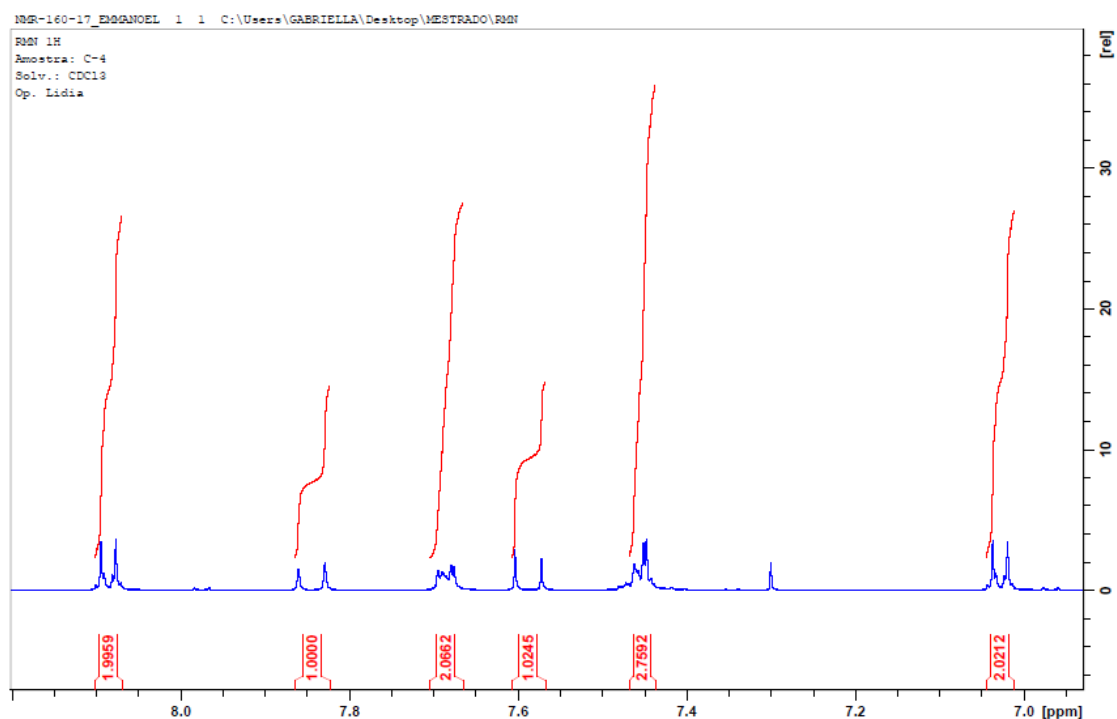


Figura 42: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$



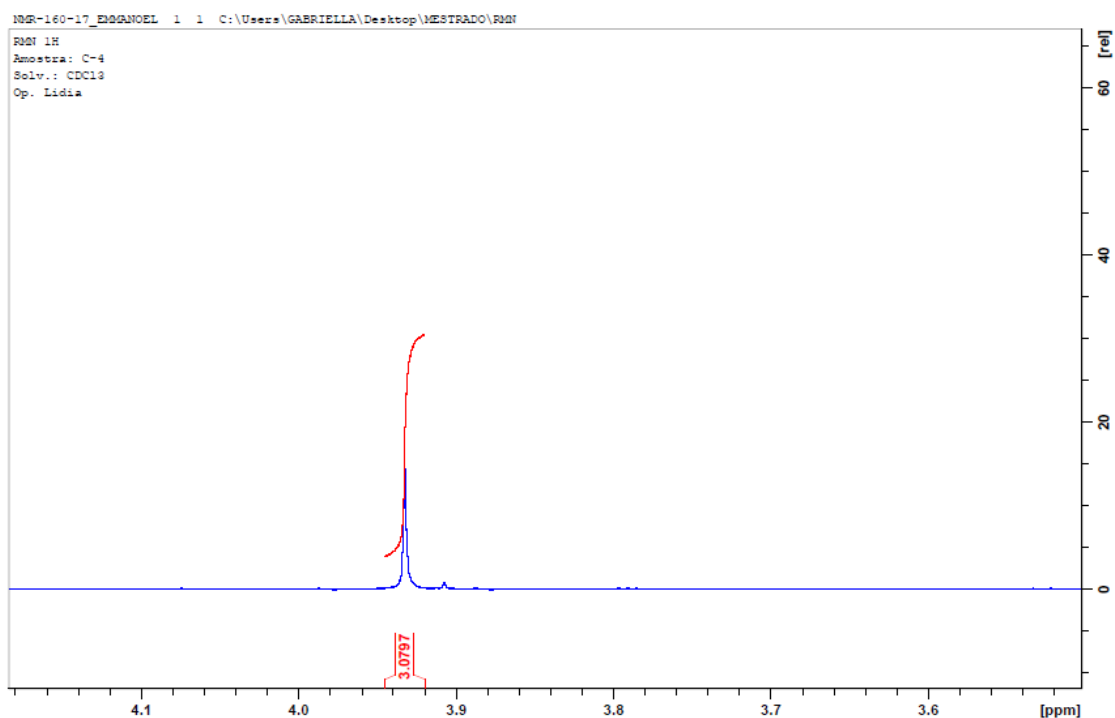


Figura 43: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2- en-1-ona (C-3) em CDCl<sub>3</sub>

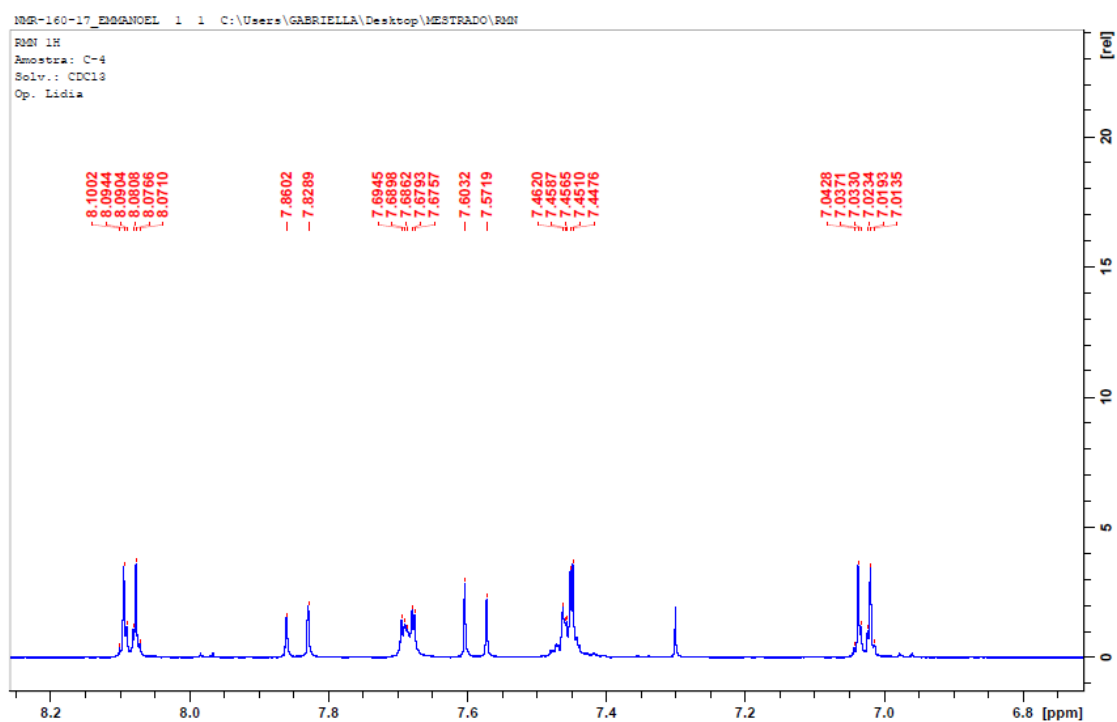
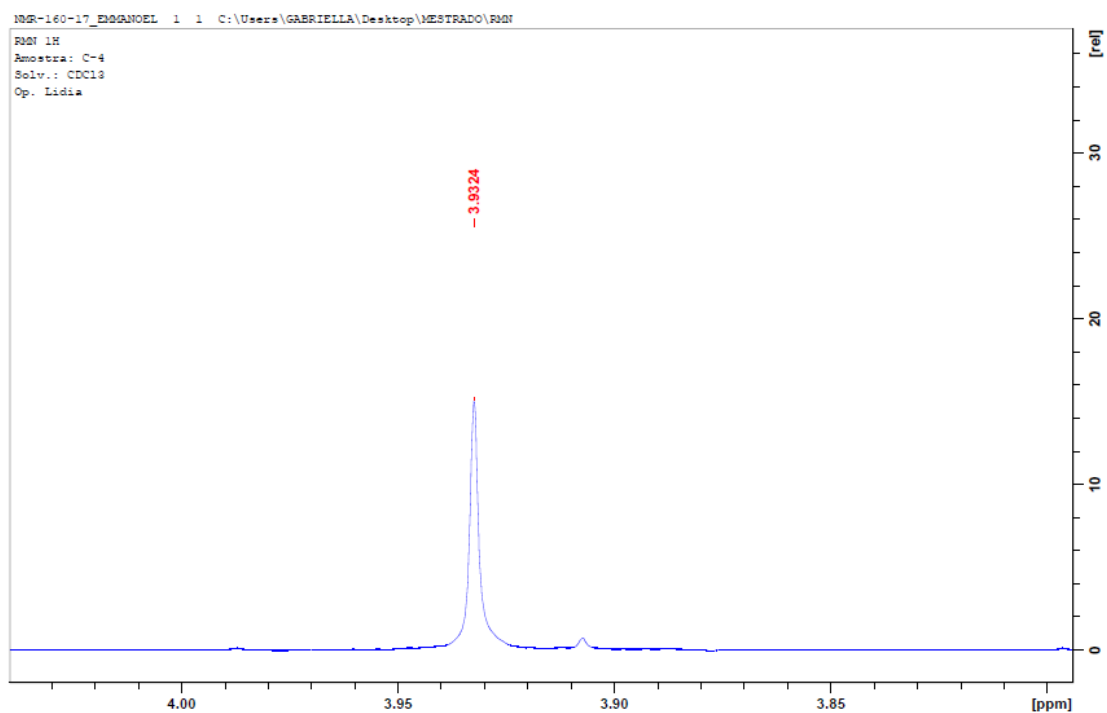
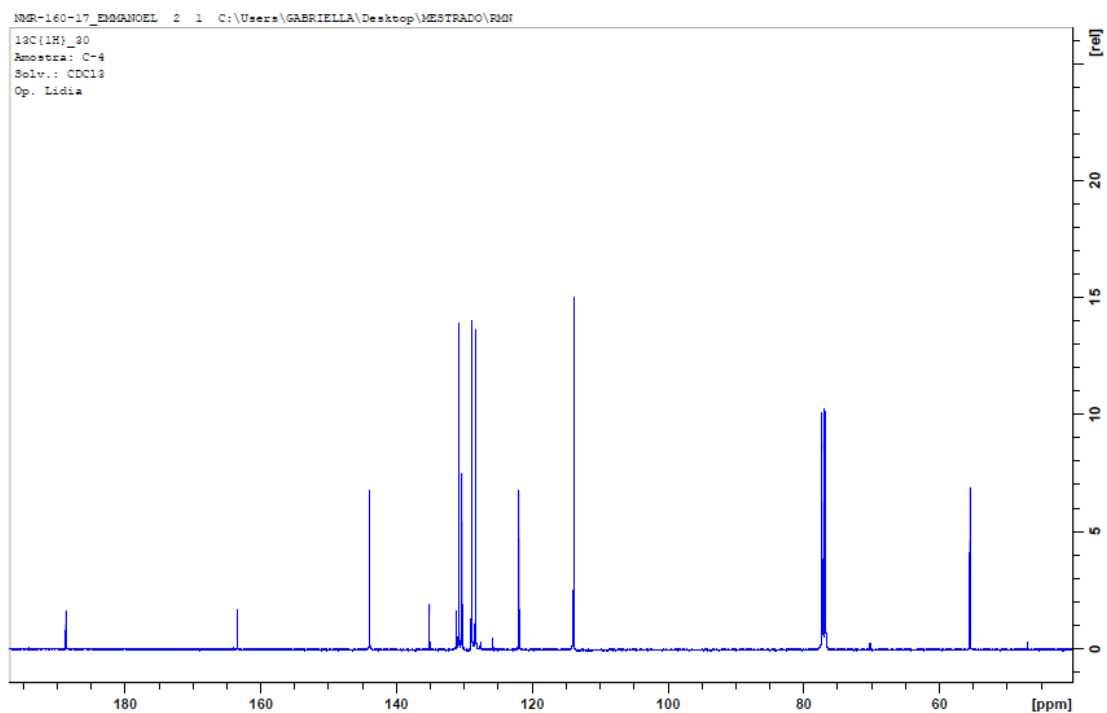


Figura 44: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2- en-1-ona (C-3) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 45:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 46:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$ .

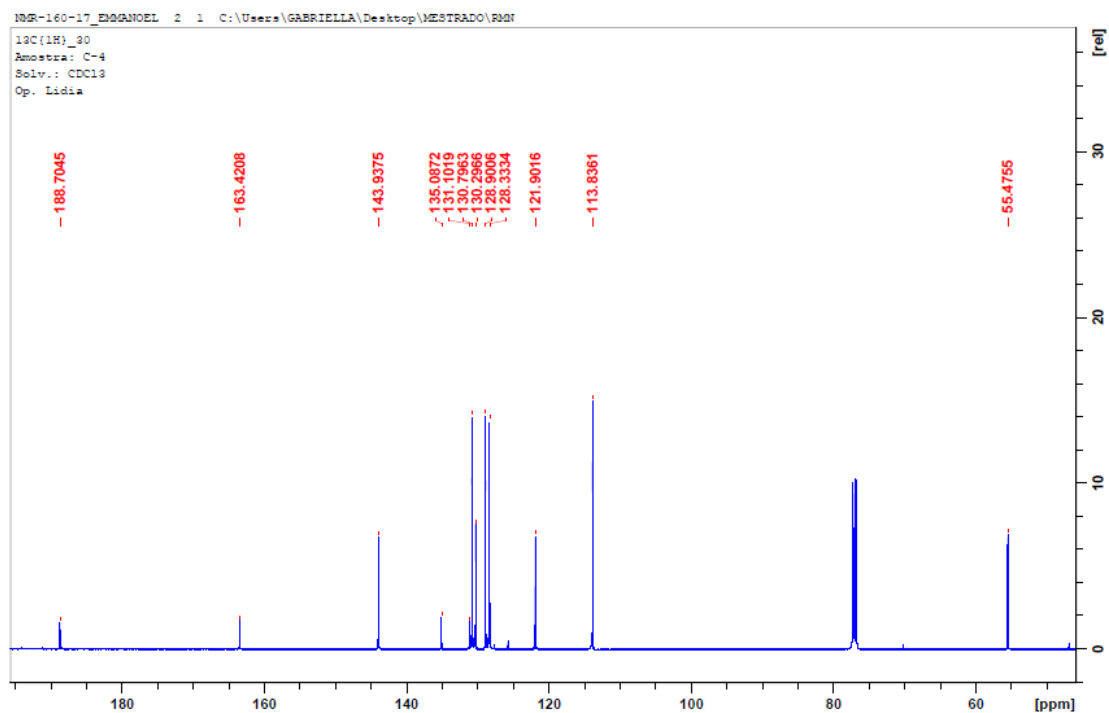


Figura 47: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$ .

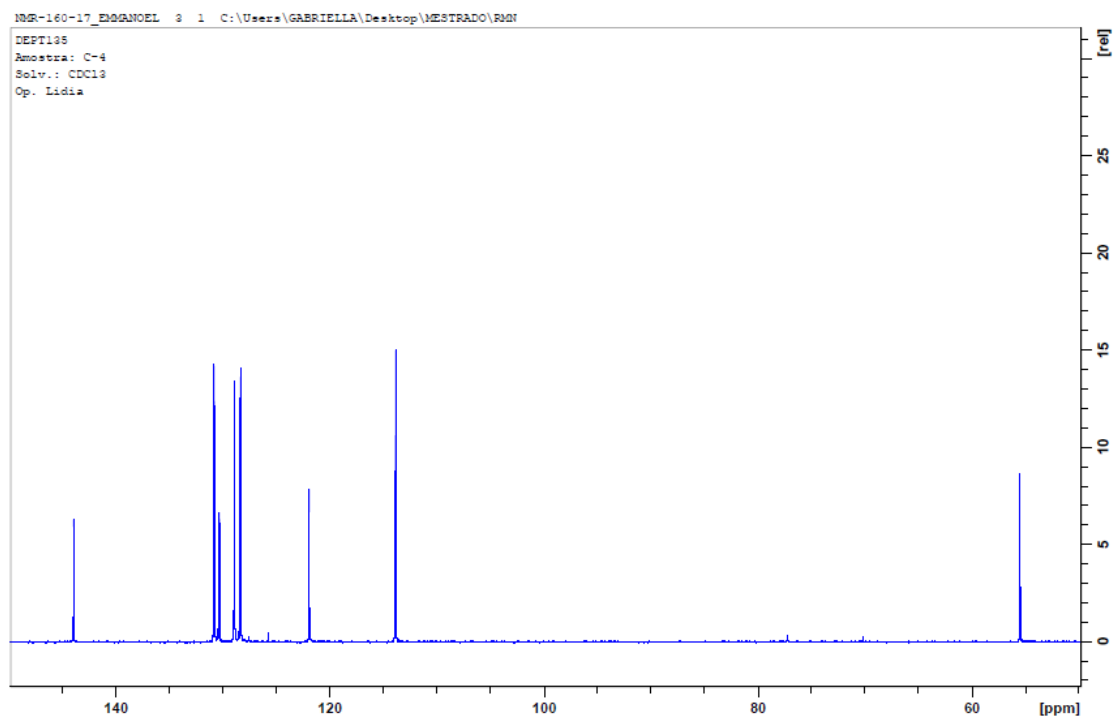
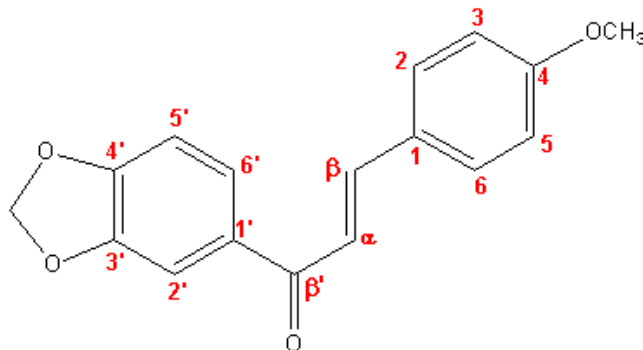


Figura 48: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da (*E*)-1-fenil-(4-metoxifenil)-3-fenil-prop-2-en-1-ona (C-3) em  $\text{CDCl}_3$ .

#### 5.2.4 Caracterização da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4)



O espectro de absorção na região do infravermelho da C-4 (Figura 49) indicou a presença de metoxila através dos estiramentos em  $\nu$  C–O em  $1118\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  C–O–C em  $1176\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  C–H  $\text{C}_{\text{sp}^3}$ –H em  $2839\text{ cm}^{-1}$ , de alceno *trans* em  $\nu$  C=C  $1603\text{ cm}^{-1}$ , de carbonila conjugada em  $\nu$   $1648\text{ cm}^{-1}$  e do grupo metilenodioxí em  $\nu$  C–O  $1247\text{ cm}^{-1}$ .<sup>74,78</sup>

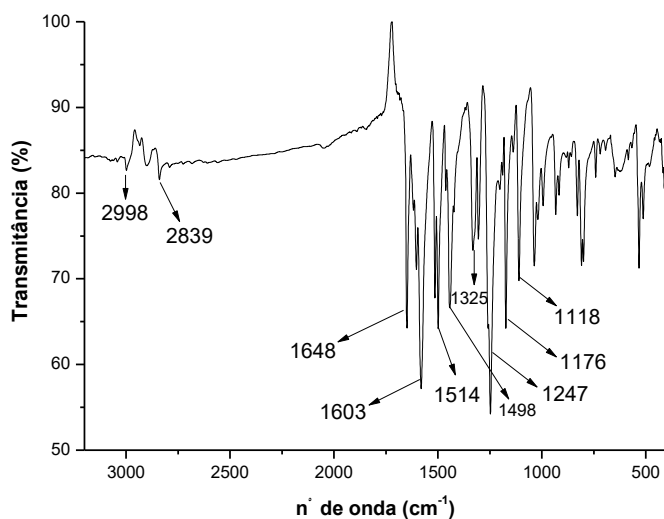
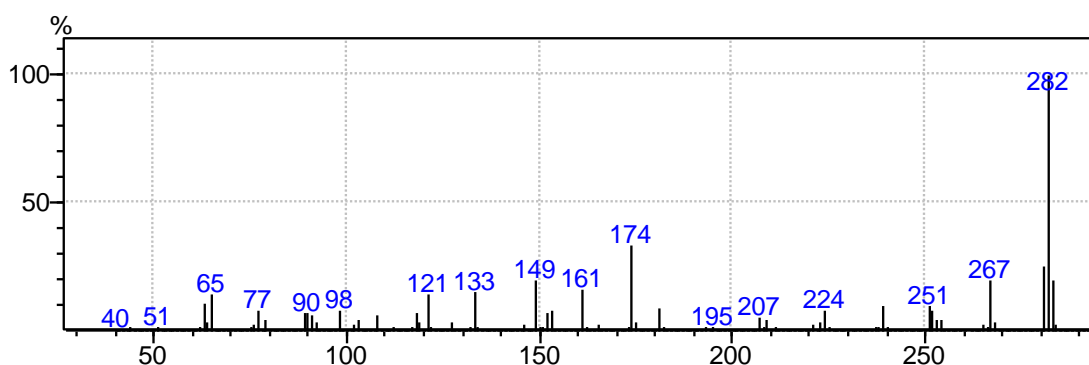
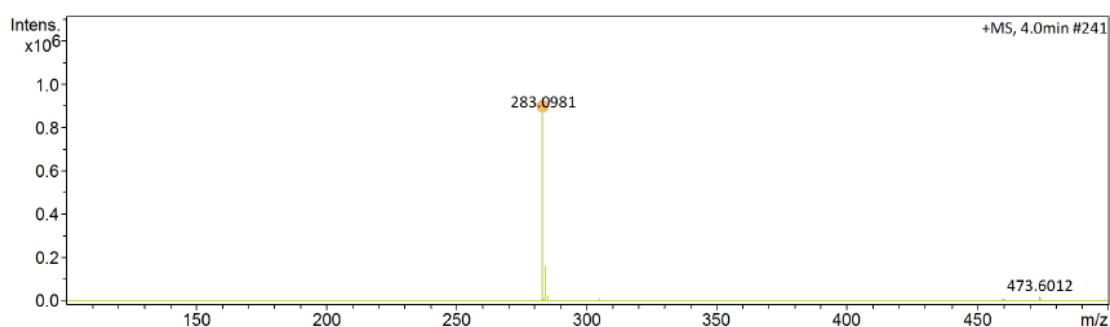


Figura 49: Espectro de absorção na região do infravermelho da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).

As integrações do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  totalizaram 14 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 15 sinais de carbono, sendo 2 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 282$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 50) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 51) com  $[\text{M}+1]^+ 283,0981$ .<sup>74,76,77</sup>

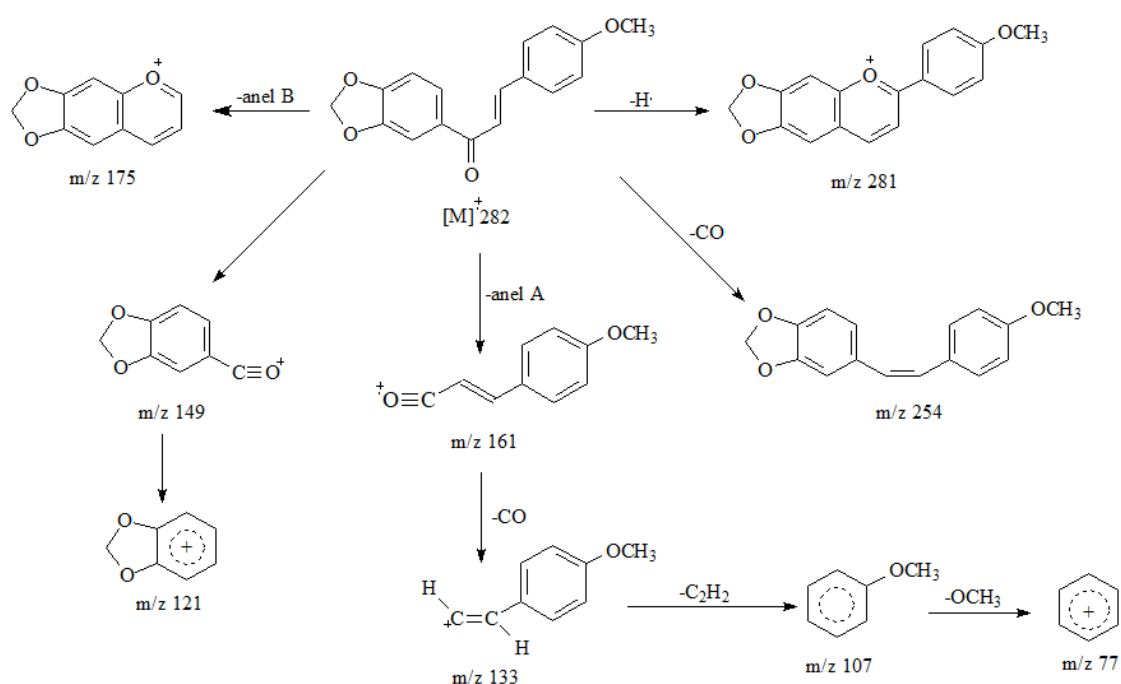


**Figura 50: Espectro de massas da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).**

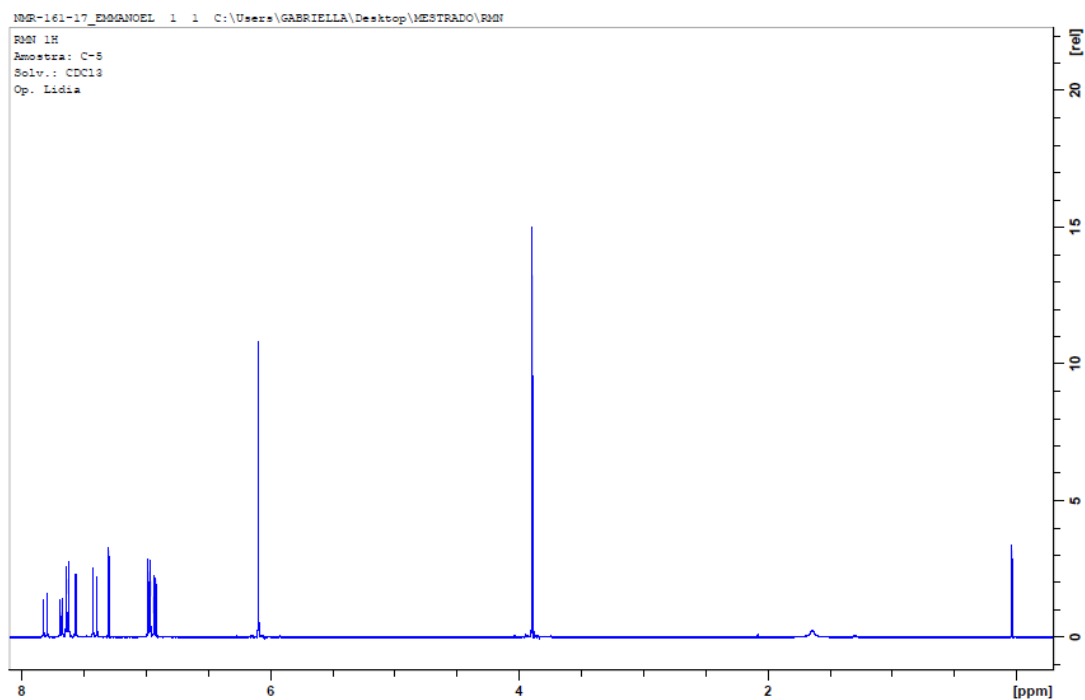


**Figura 51: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4).**

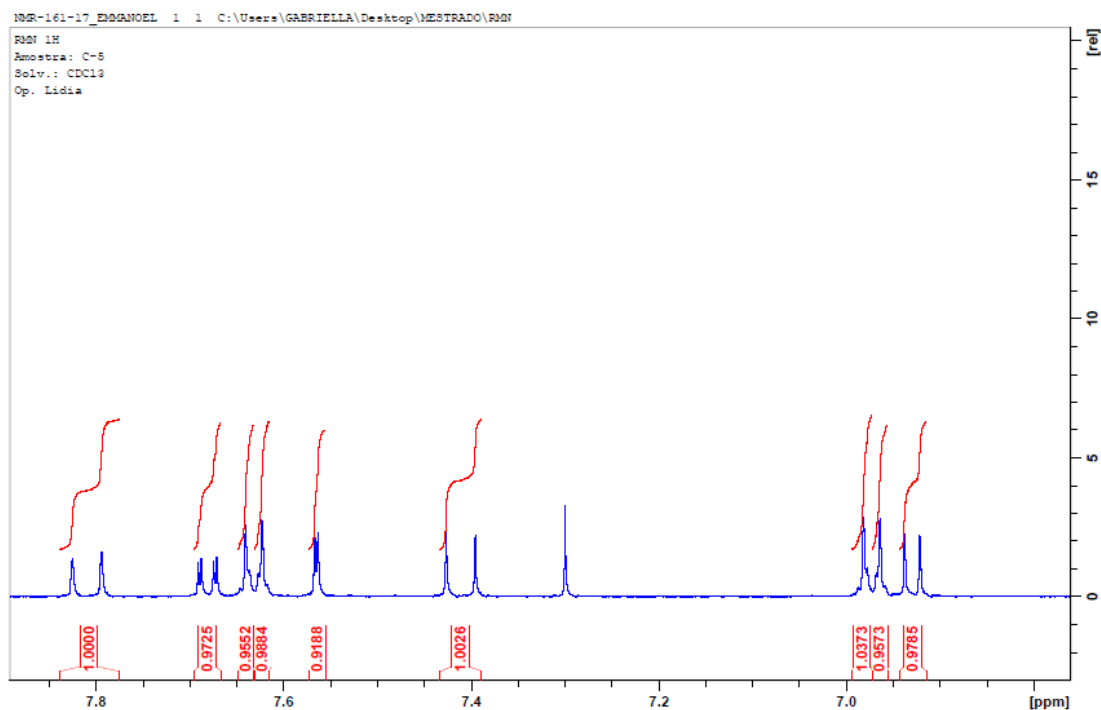
Os fragmentos de massas (Figura 52) em  $m/z$  161 e  $m/z$  133 indicam que a metoxila está ligada no anel B, enquanto os fragmentos em  $m/z$  149 e  $m/z$  121 indicam que o metilenodioxí está ligado ao anel A. Esses fragmentos são confirmados pelos sinais de aromático entre 6,92-7,82  $ppm$  (Figuras 53 a 57), especificamente com os dupletos em 6,96  $ppm$  ( $J=8,75$  Hz) e 7,64  $ppm$  ( $J=8,75$  Hz) integrando para 2H cada, característicos de anel aromático  $p$ -dissubstituído, além do duplo duplete em 7,68  $ppm$  ( $J=1,7$  Hz e 8,15 Hz) e dos dupletos em 6,89  $ppm$  ( $J=8,15$  Hz) e 7,56  $ppm$  ( $J=1,65$  Hz) de anel aromático 1,3,4-trissubstituído, respectivamente. Essas atribuições corroboram com os singletos em 3,93  $ppm$  integrando para 3H e 6,09  $ppm$  integrando para 2H, em conjunto aos sinais de  $^{13}C$  e DEPT 135° em 55,5  $ppm$  e 101,8  $ppm$  (Figuras 58 a 60) confirmando a presença da metoxila e do grupo metilenodioxí. Além disso, os sinais de  $H_\alpha$  em 7,40  $ppm$  (d;  $J=15,5$  Hz) e  $H_\beta$  7,80  $ppm$  (d;  $J=15,5$  Hz) integrando pra 1H cada, corrobora com os deslocamentos de  $C_\alpha$  em 119,4  $ppm$ ,  $C_\beta$  em 144,1  $ppm$  e de  $C=O$  em 188,3  $ppm$  nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT 135° confirmam a presença do alceno *trans* e da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, respectivamente. Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $C_{17}H_{14}O_4$  da (*E*)-1-(benzo [d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) <sup>74-77</sup>.



**Figura 52: Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) obtidos por espectrometria de massas.**



**Figura 53:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 54:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

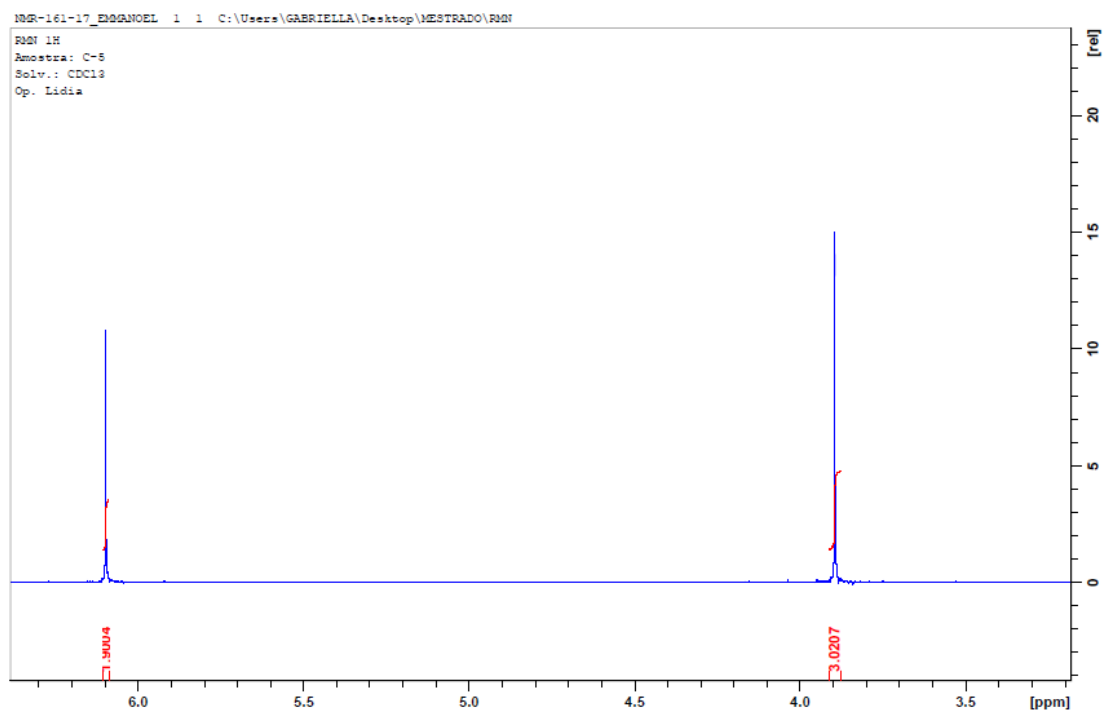


Figura 55: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

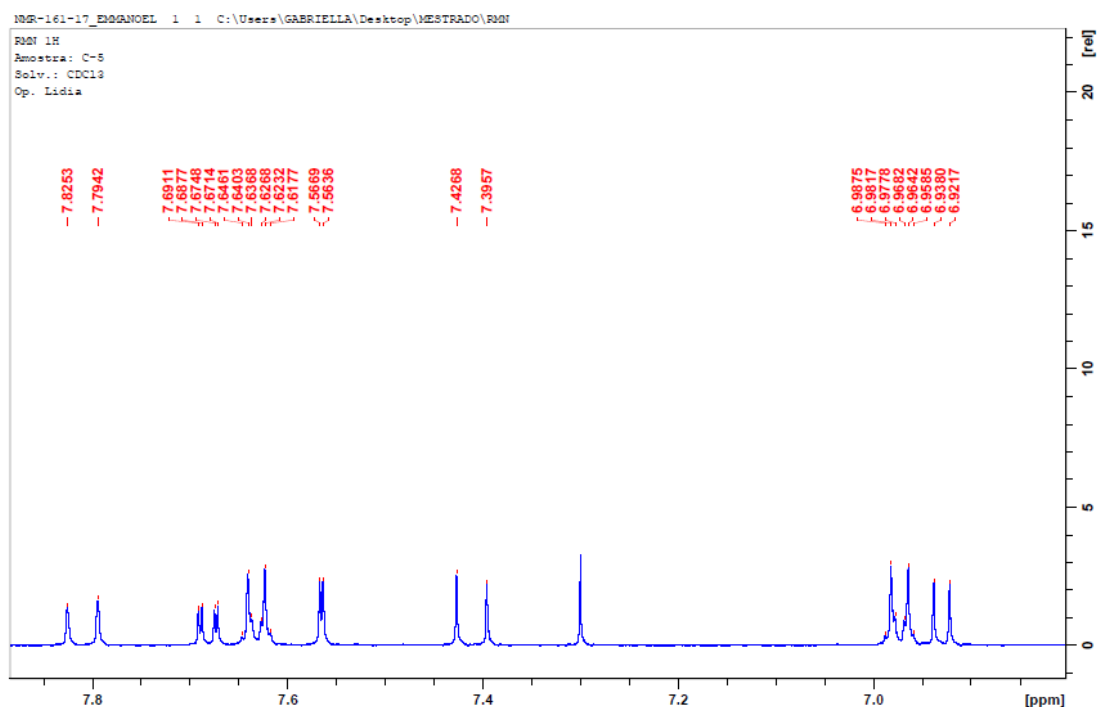


Figura 56: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .



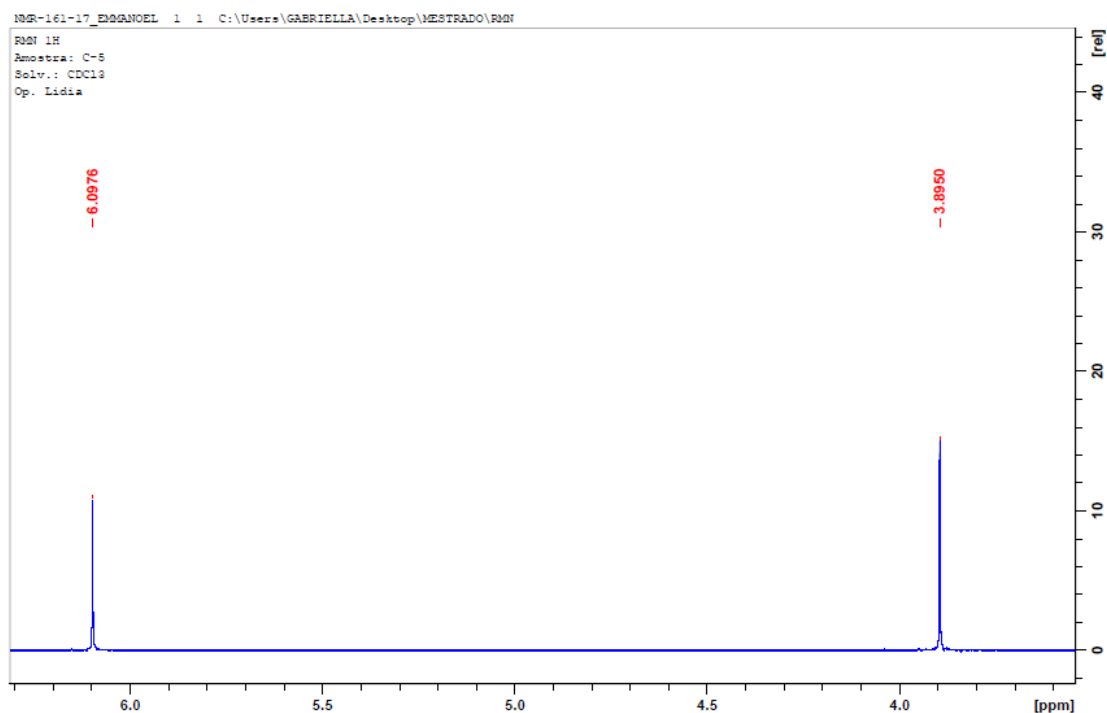


Figura 57: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

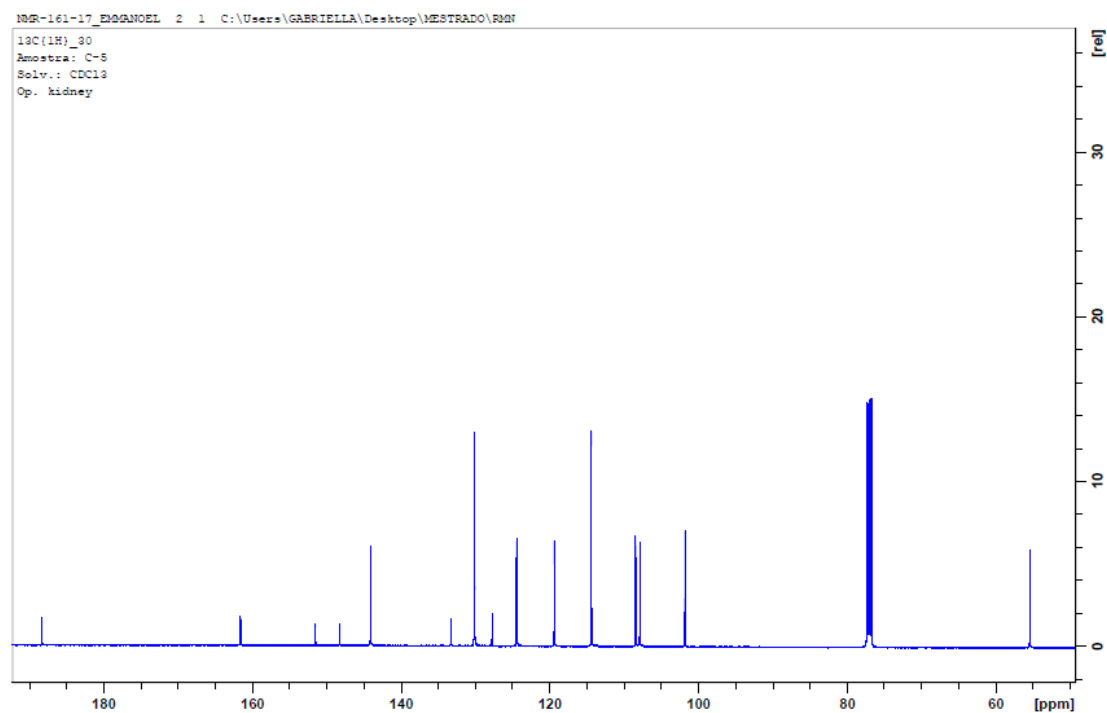


Figura 58: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

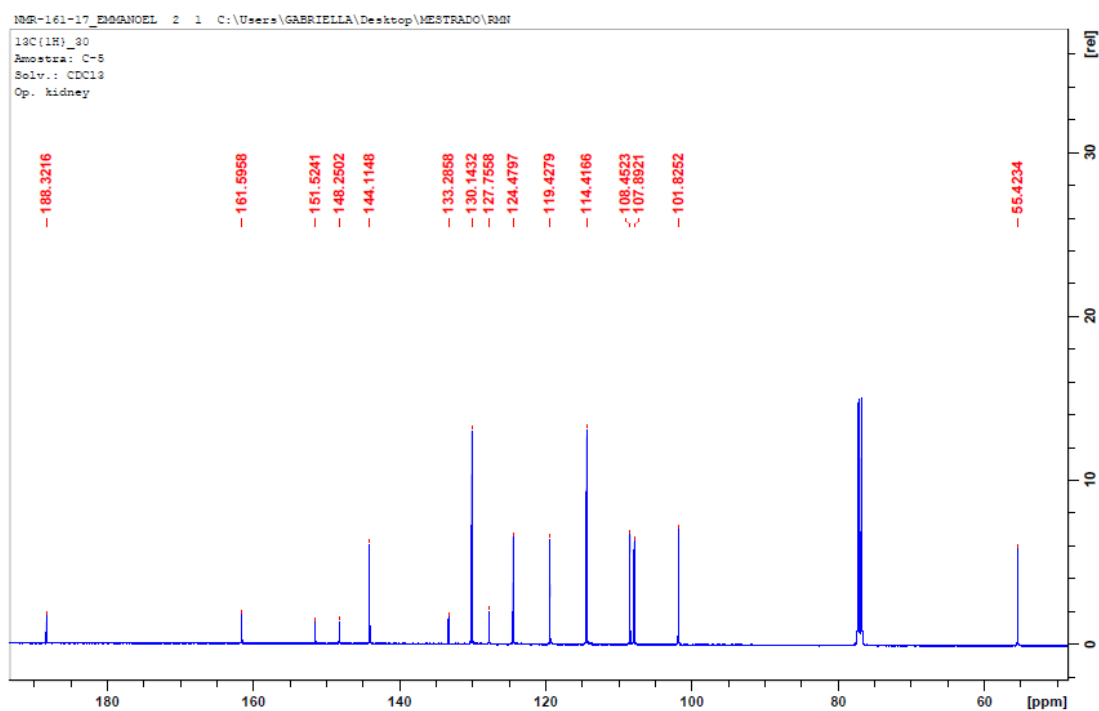


Figura 59: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

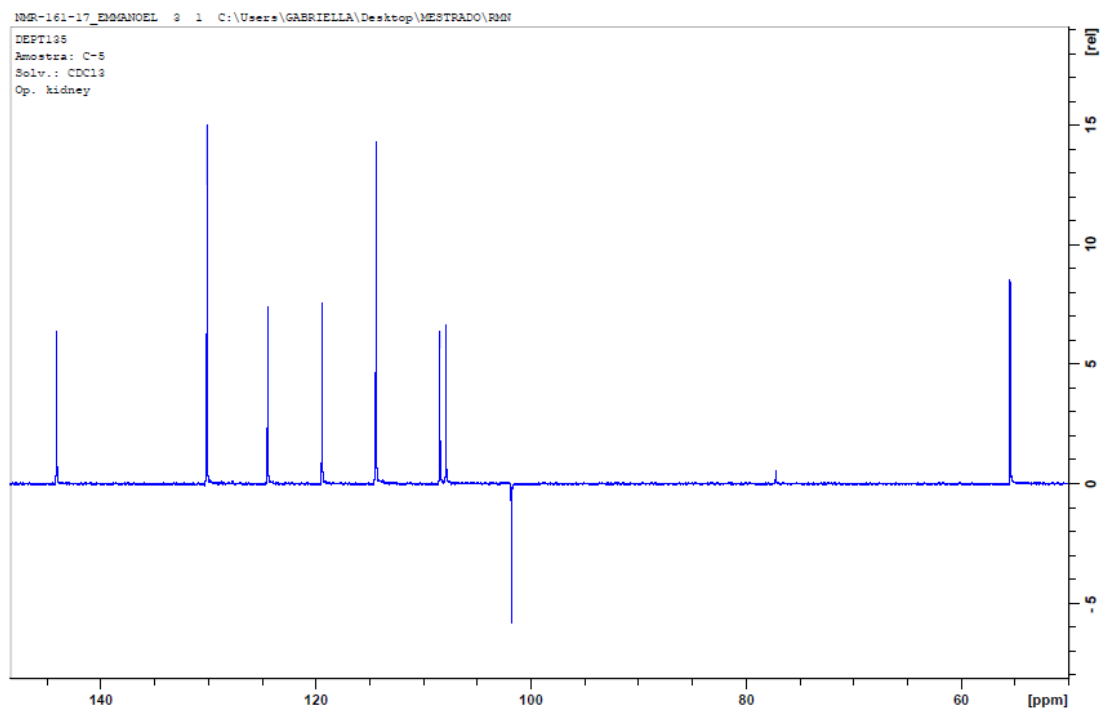
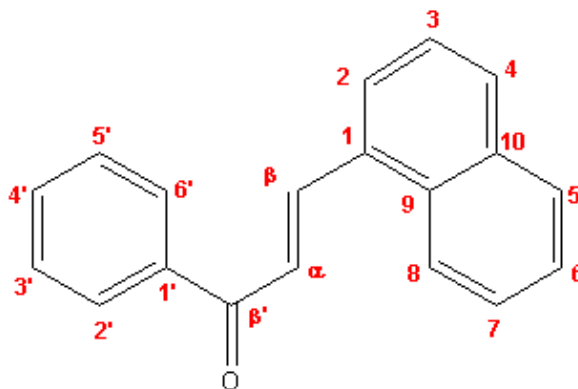


Figura 60: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT  $135^\circ$ ) da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxo-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-4) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.2.5. Caracterização da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).



O espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-5 (Figura 61) indicou a presença de  $C_{sp^2}$ -H (Ar) em  $3046\text{ cm}^{-1}$ , devido à presença do anél benzênico e naftaleno, de alceno *trans* em  $\nu\text{ C=C } 1602\text{ cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu\text{ } 1661\text{ cm}^{-1}$ .<sup>78</sup>

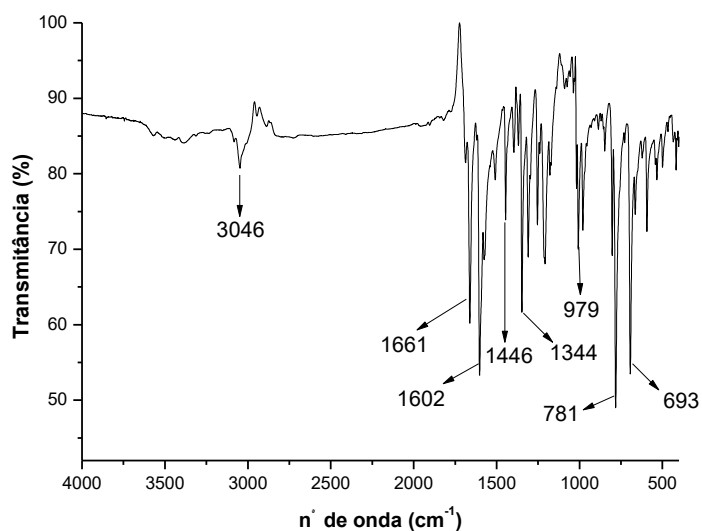
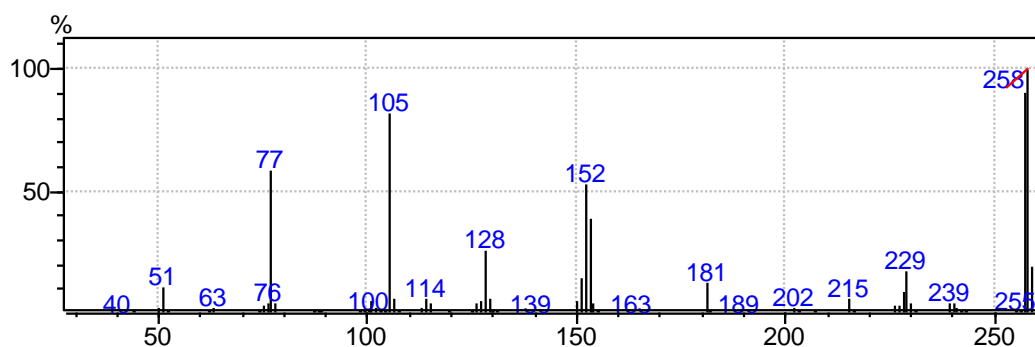


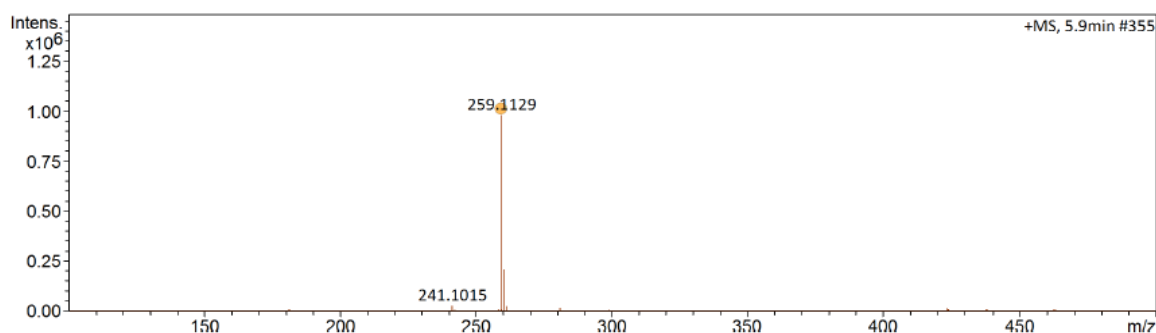
Figura 61: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 14 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 17 sinais de carbono, sendo 2 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+$  258 obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 62) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 63) com  $[\text{M}+1]^+$  259,1129.

76,77

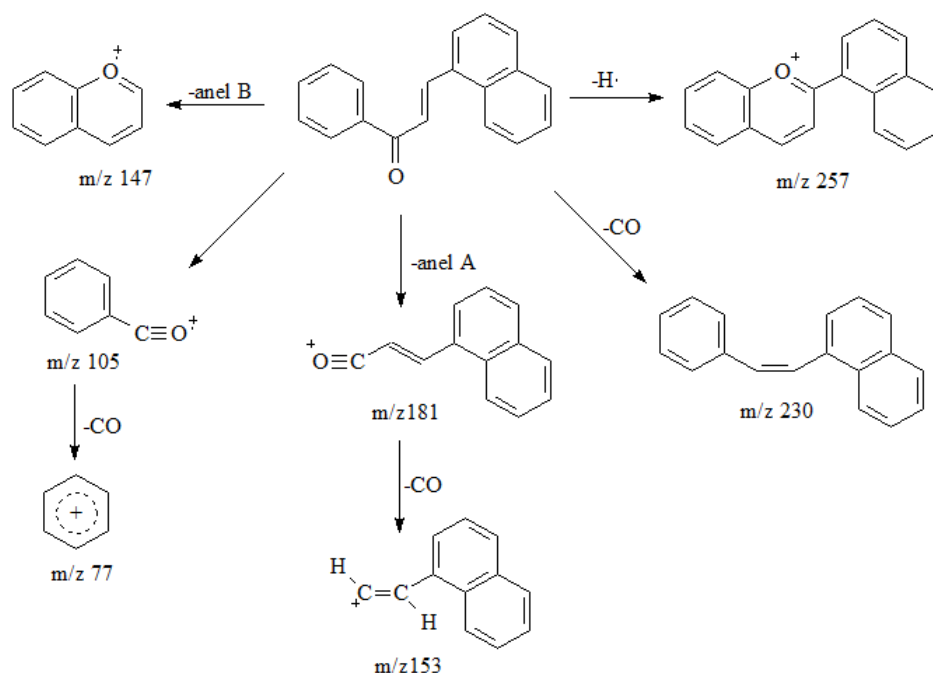


**Figura 62: Espectro de massas da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).**



**Figura 63: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5).**

Os fragmentos de massas (Figura 64) em  $m/z$  105 e  $m/z$  77 indicam que o anel A é monosubstituído, enquanto o fragmento em  $m/z$  181 indica que o anel B é o anel naftaleno sem nenhum substituinte, os quais são confirmados pelos multipletos entre 7,55-7,65 integrando para 6H, além do duplete em 8,30  $ppm$  ( $J=8,5$  Hz) integrando para 1H, que corresponde ao H<sub>2</sub> do anel, pois está mais desprotegido em relação aos demais devido ao efeito anisotrópico da ligação dupla, como também pelo efeito de ressonância no anel (Figuras 65 a 69). Em comparação, os sinais nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT (135°) (Figuras 70 a 73) em 133,6  $ppm$  e 130,7  $ppm$  confirmam que o anel naftaleno está ligado na posição  $\alpha$ , pois corroboram com os sinais observados nos espectros do naftaldeído descritos pela literatura, que estão entre 131,1  $ppm$  e 130,3  $ppm$ . Os demais sinais de RMN de  $^1H$  e de  $^{13}C$  observados correspondem aos hidrogênios e carbonos olefínicos e de carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, são eles: H <sub>$\alpha$</sub>  em 7,67  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,45$  Hz) e H <sub>$\beta$</sub>  em 8,72  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,45$  Hz) integrando para 1H cada, C <sub>$\alpha$</sub>  em 126,9  $ppm$ , C <sub>$\beta$</sub>  em 141,7  $ppm$  e C=O em 190,5  $ppm$ .<sup>75-77</sup> Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5). As atribuições de RMN  $^1H$  e de  $^{13}C$  e DEPT 135° da C-5 e de suas análogas C-6 e C-8 estão representadas na **Tabela A2** em APÊNDICES desta dissertação.



**Figura 64:** Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) obtidos por espectrometria de massas.

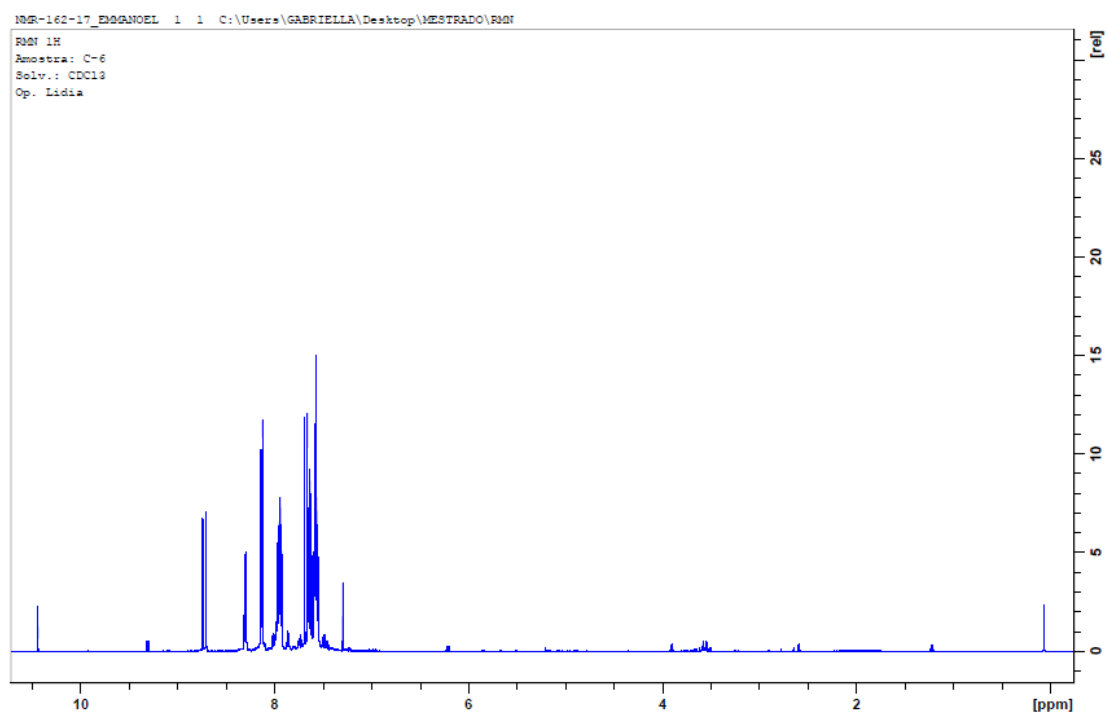


Figura 65: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .

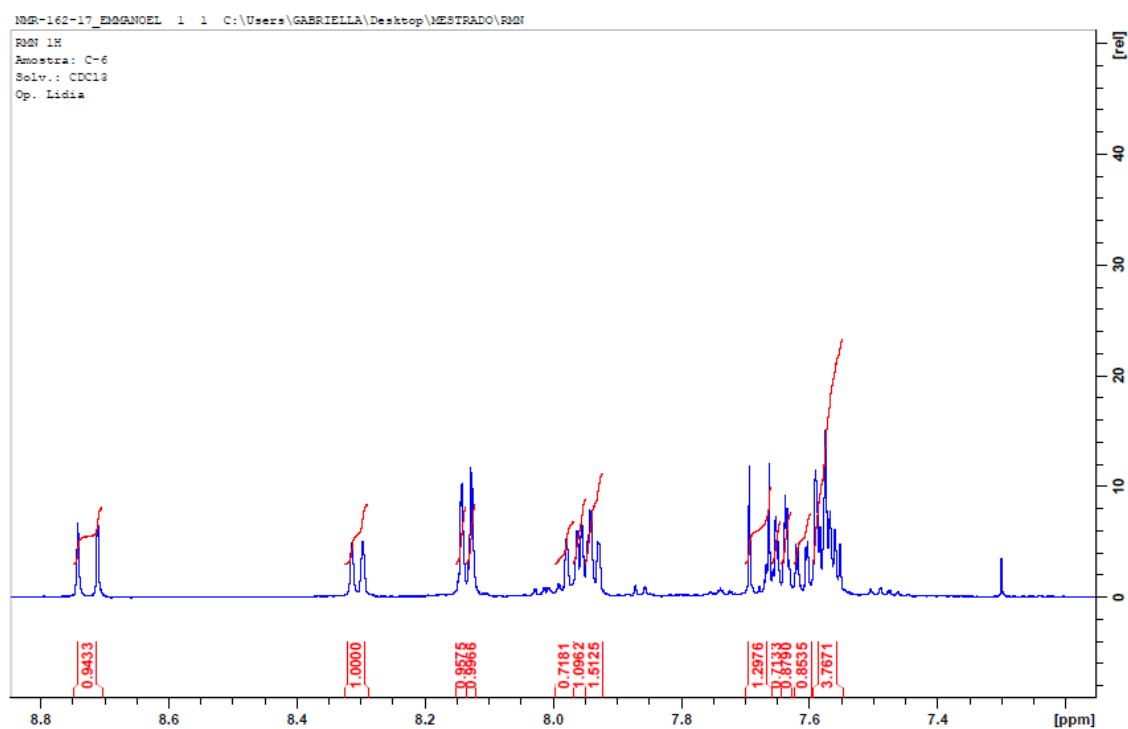


Figura 66: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .

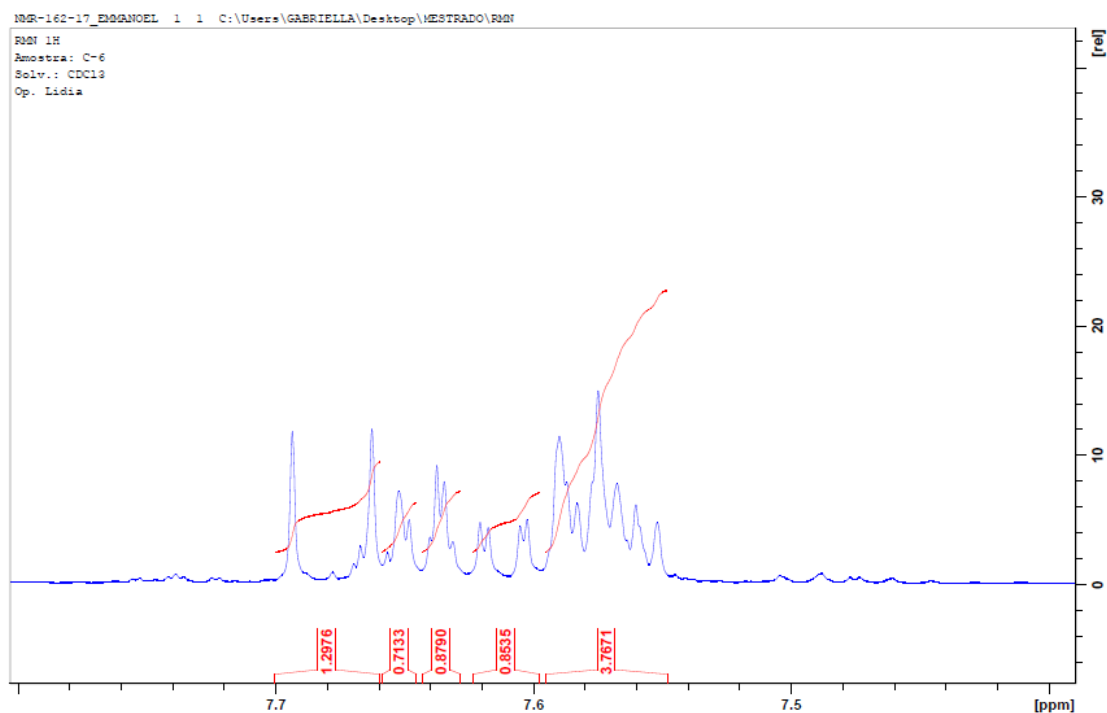


Figura 67: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em CDCl<sub>3</sub>.

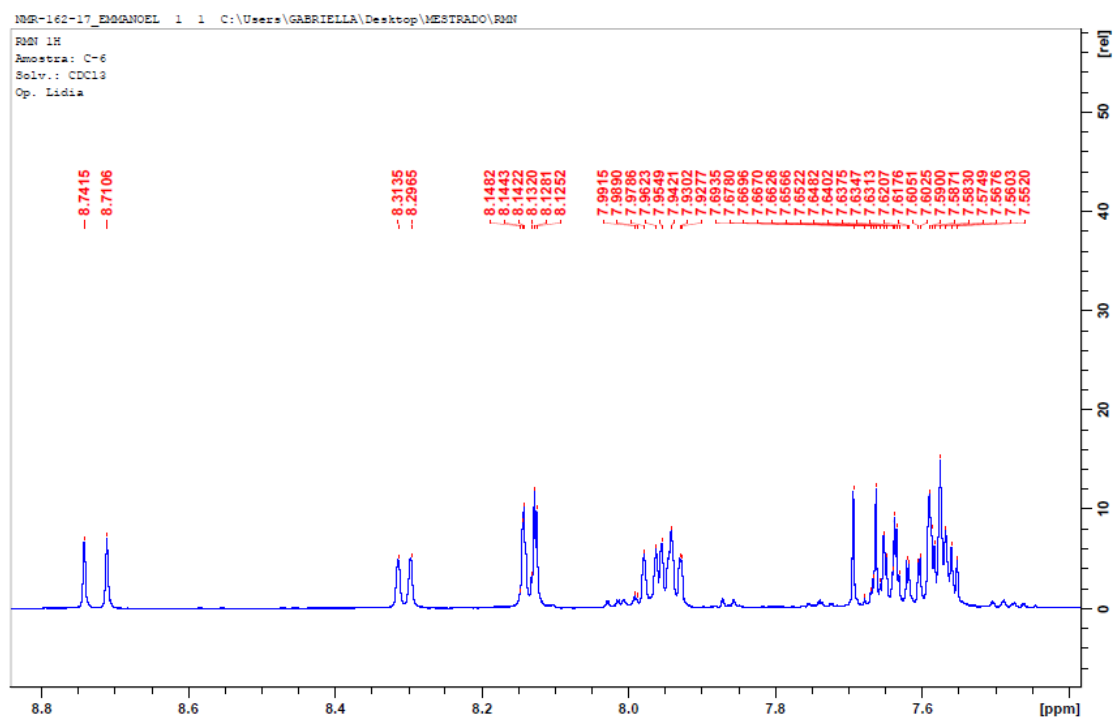
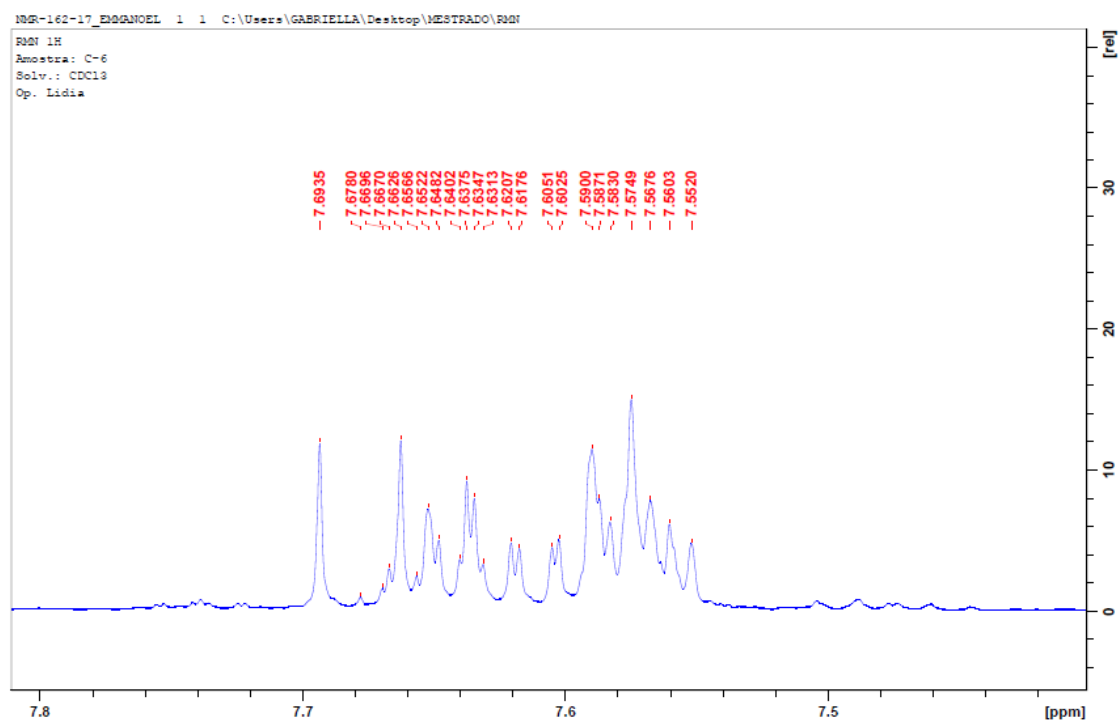
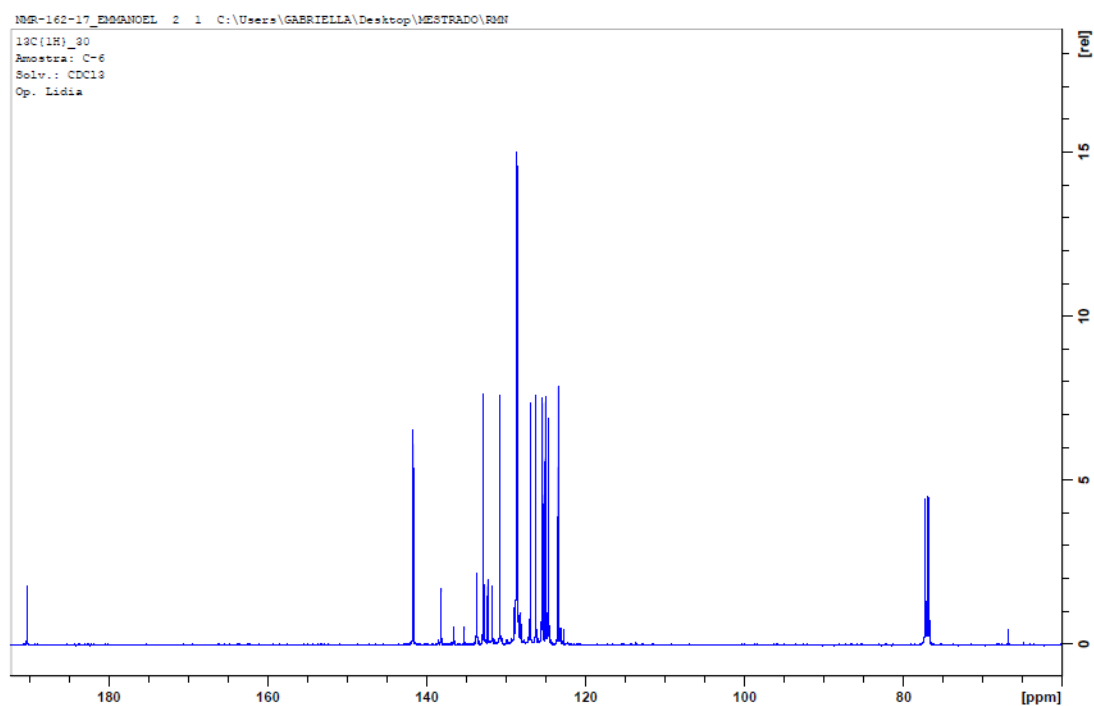


Figura 68: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em CDCl<sub>3</sub>.



**Figura 69:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 70:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .



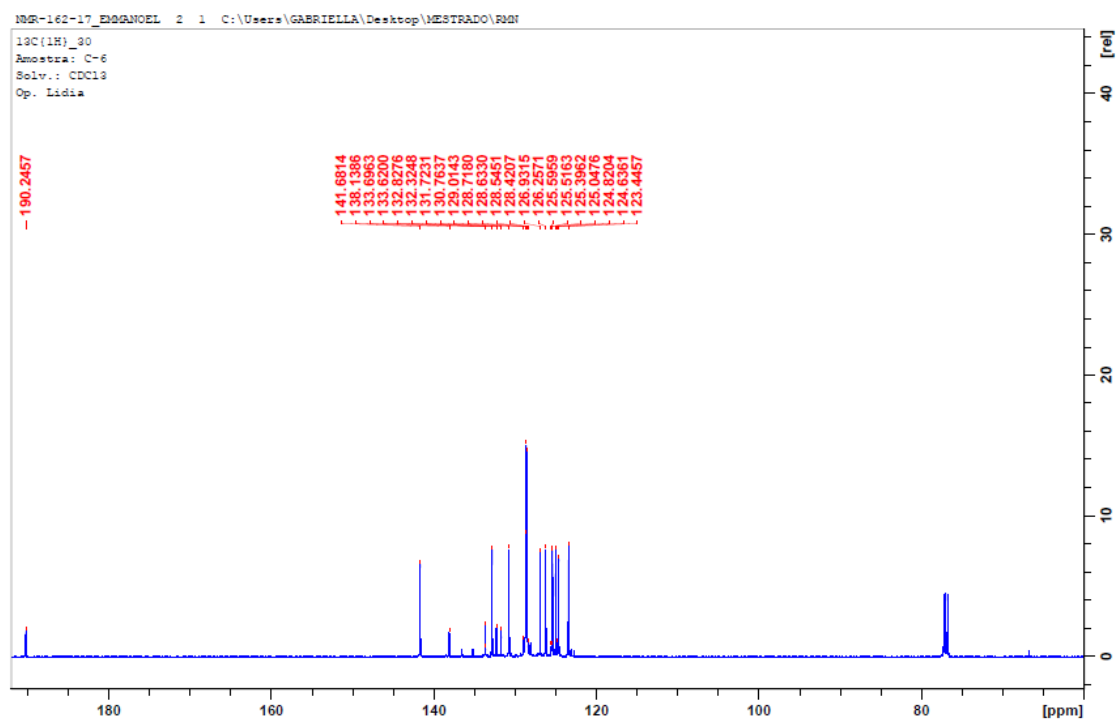


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$

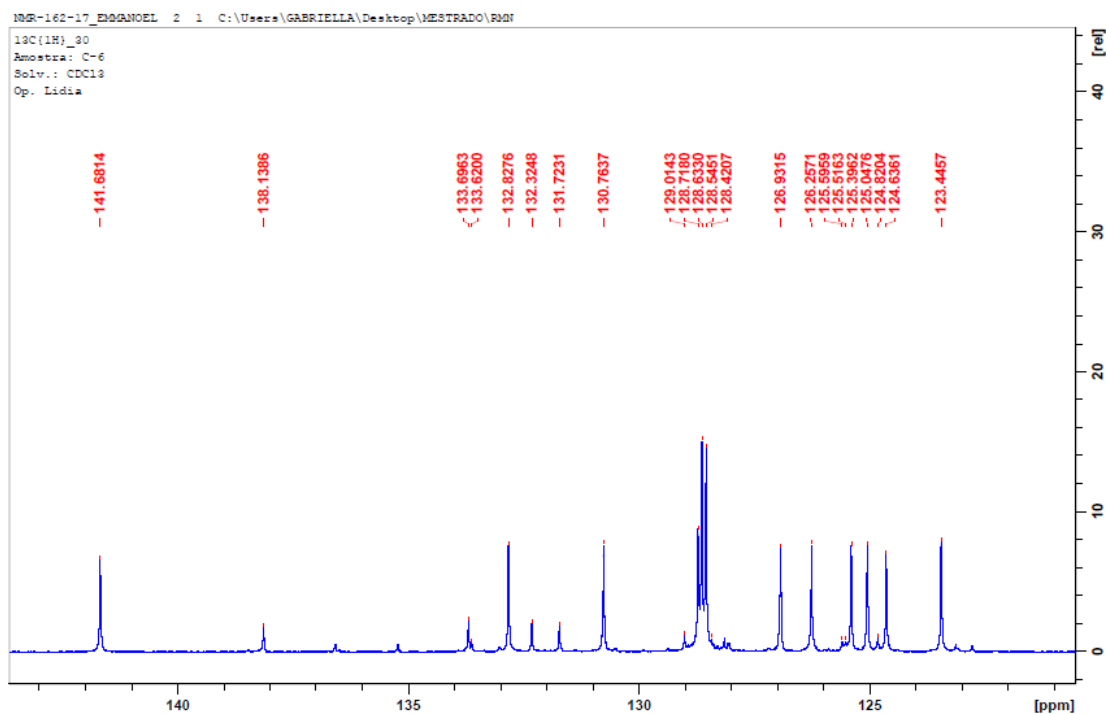
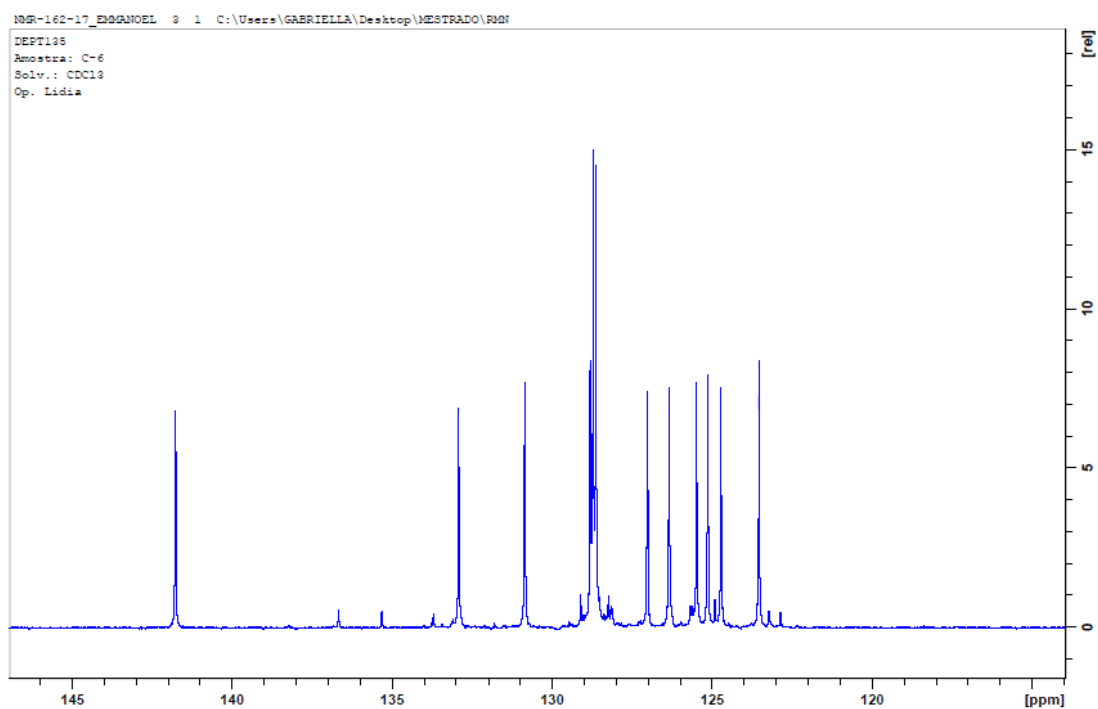
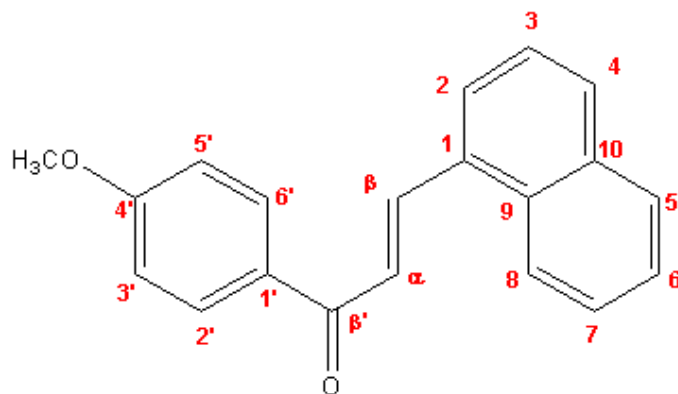


Figura 72: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 73:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT  $135^\circ$ ) da (*E*)-1-fenil-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-5) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.6.6. Caracterização da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).



Semelhante à C-5, por possuir um anel benzênico e naftaleno, o espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-6 (Figura 74) indicou a presença de alceno *trans* em  $\nu$  C=C 1603  $\text{cm}^{-1}$ , de  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (Ar) em 3016  $\text{cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu$  1710  $\text{cm}^{-1}$ , porém, foram observados estiramentos em  $\nu$  C-O em 1222  $\text{cm}^{-1}$  e  $\nu$   $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  em 2848  $\text{cm}^{-1}$ , indicando a presença de metoxila.<sup>73,78</sup>

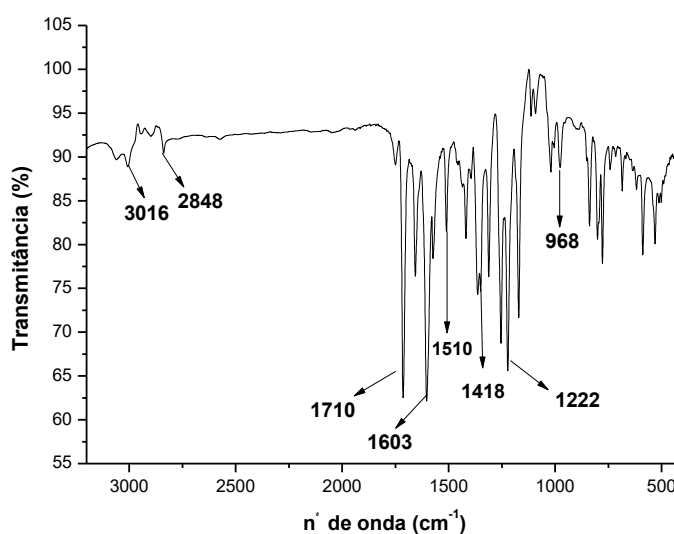
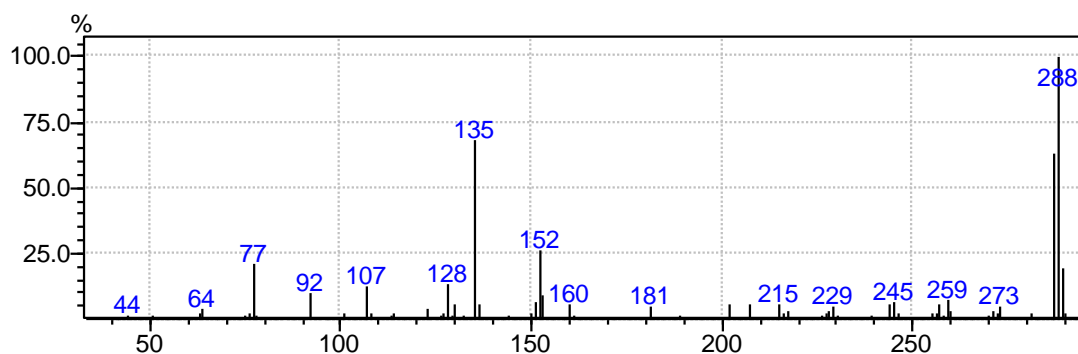
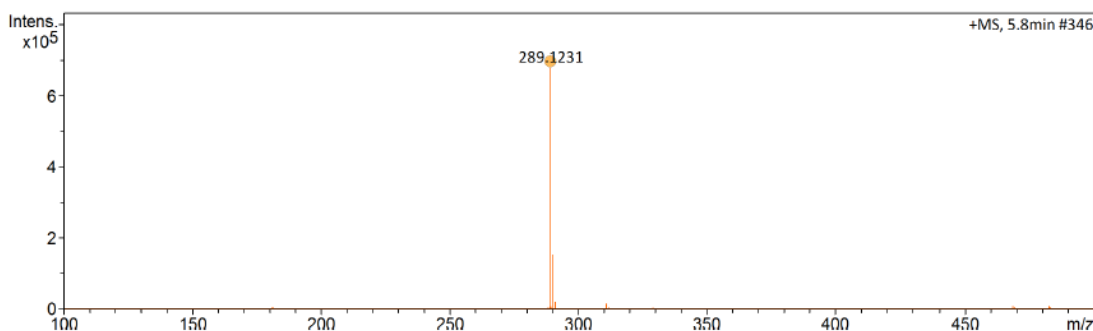


Figura 74: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 16 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 18 sinais de carbono, sendo 2 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 288$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 75) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 76) com  $[\text{M}^{+1}]$  289,1231 73,76,77.

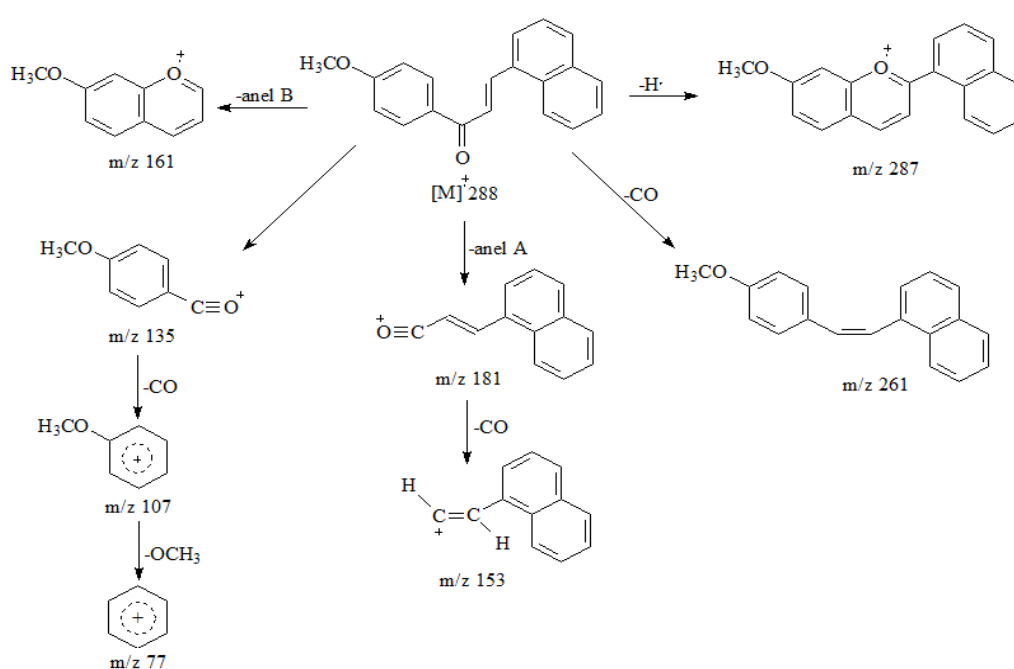


**Figura 75: Espectro de massas da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).**



**Figura 76: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).**

Os fragmentos de massas (Figura 77) em  $m/z$  135 e  $m/z$  107 indicam que a metoxila está ligada no anel A, enquanto os fragmentos em  $m/z$  181 e  $m/z$  153 indicam que o anel B é o anel naftaleno sem nenhum substituinte. A confirmação para estes fragmentos nos espectros de RMN de hidrogênio são confirmados pelos dois dupletos em 8,13  $ppm$  ( $J=8,9$  Hz) e 7,04  $ppm$  ( $J=8,9$  Hz) integrando para 2H cada, característicos de anel aromático  $p$ -dissubstituído e pelos multipletos entre 7,92-7,97  $ppm$  e 7,55-7,64  $ppm$ , ambos integrando pra 3H cada e pelo duplete em 8,31  $ppm$  ( $J=8,5$  Hz), que confirmam a presença do anel naftaleno (Figuras 78 a 84). Em comparação, os sinais nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT ( $135^\circ$ ) em 133,7  $ppm$  e 131,0  $ppm$  confirmam que o anel naftaleno está ligado na posição  $\alpha$ , pois corroboram com os sinais observados nos espectros do naftaldeido descritos pela literatura, que estão entre 131,1  $ppm$  e 130,3  $ppm$  (Figuras 85 a 89). Além disso, o simpleto em 3,94  $ppm$  integrando para 3H em conjunto ao sinal de  $^{13}C$  e DEPT  $135^\circ$  em 55,5  $ppm$  confirmam a presença da metoxila. As demais atribuições nos espectros de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  correspondem aos hidrogênios e carbonos olefínicos, bem como à carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, são elas:  $H_\alpha$  em 7,67  $ppm$  ( $d$ ;  $J=15,3$  Hz) e  $H_\beta$  em 8,69  $ppm$  ( $d$ ;  $J=15,3$  Hz) integrando pra 1H cada,  $C_\alpha$  em 126,8  $ppm$ ,  $C_\beta$  em 140,9  $ppm$  e de  $C=O$  em 188,5  $ppm$ .<sup>73,75-77</sup> Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $C_{20}H_{16}O_2$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6).



**Figura 77: Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) obtidos por espectrometria de massas.**

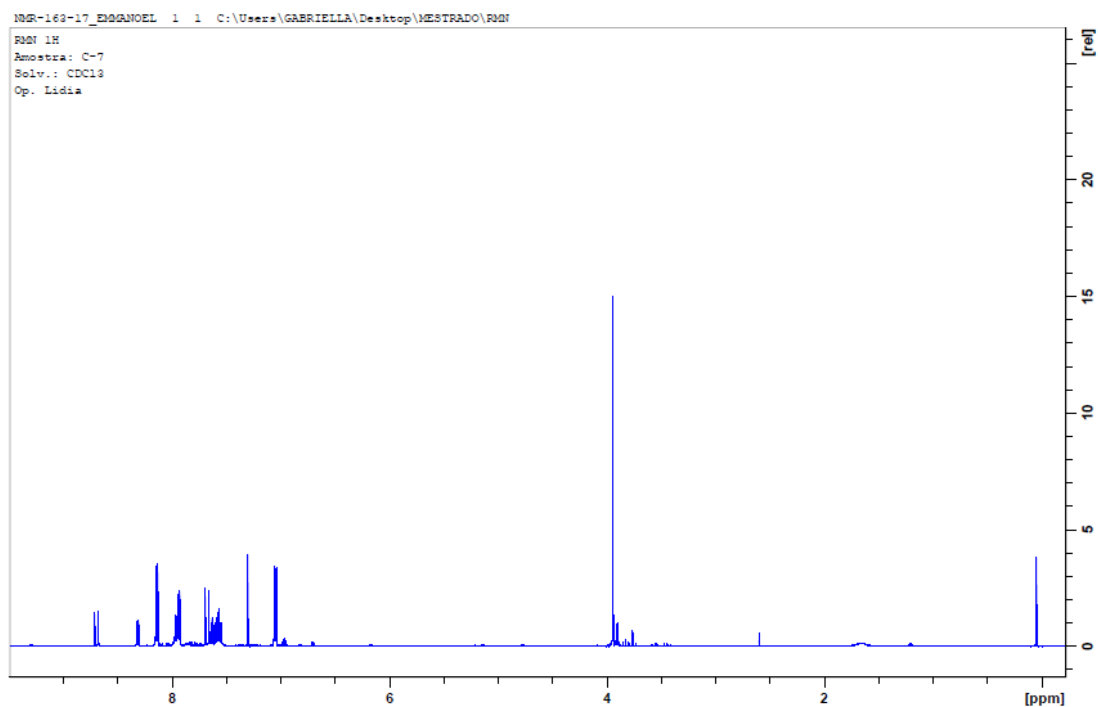


Figura 78: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

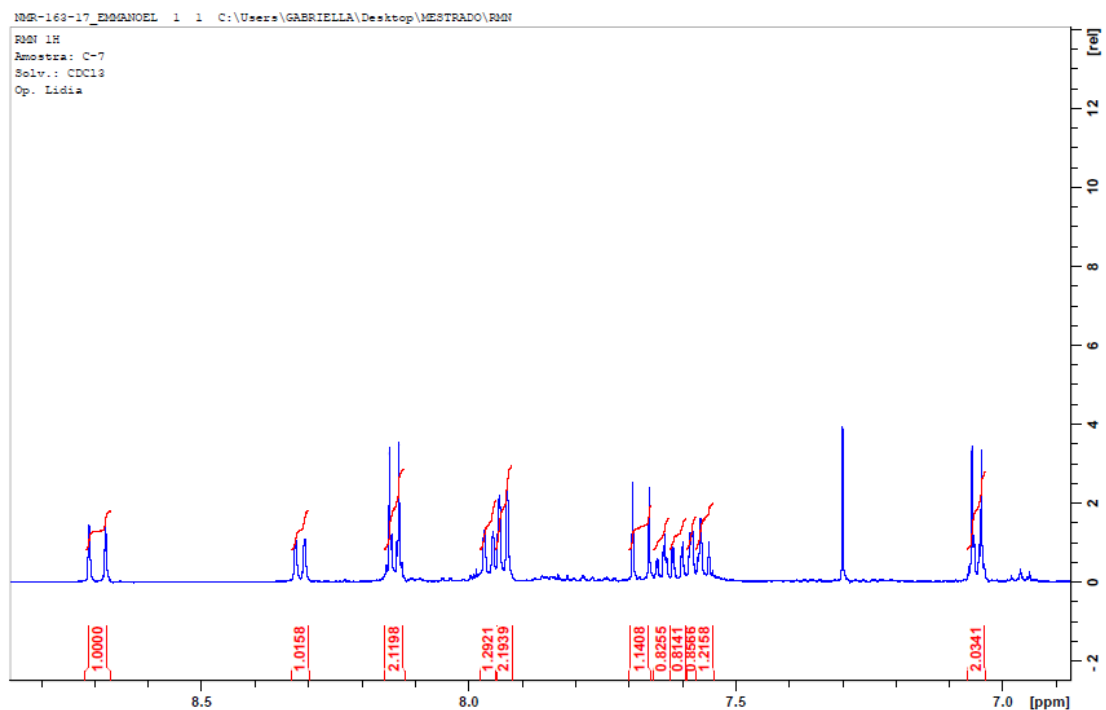


Figura 79: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

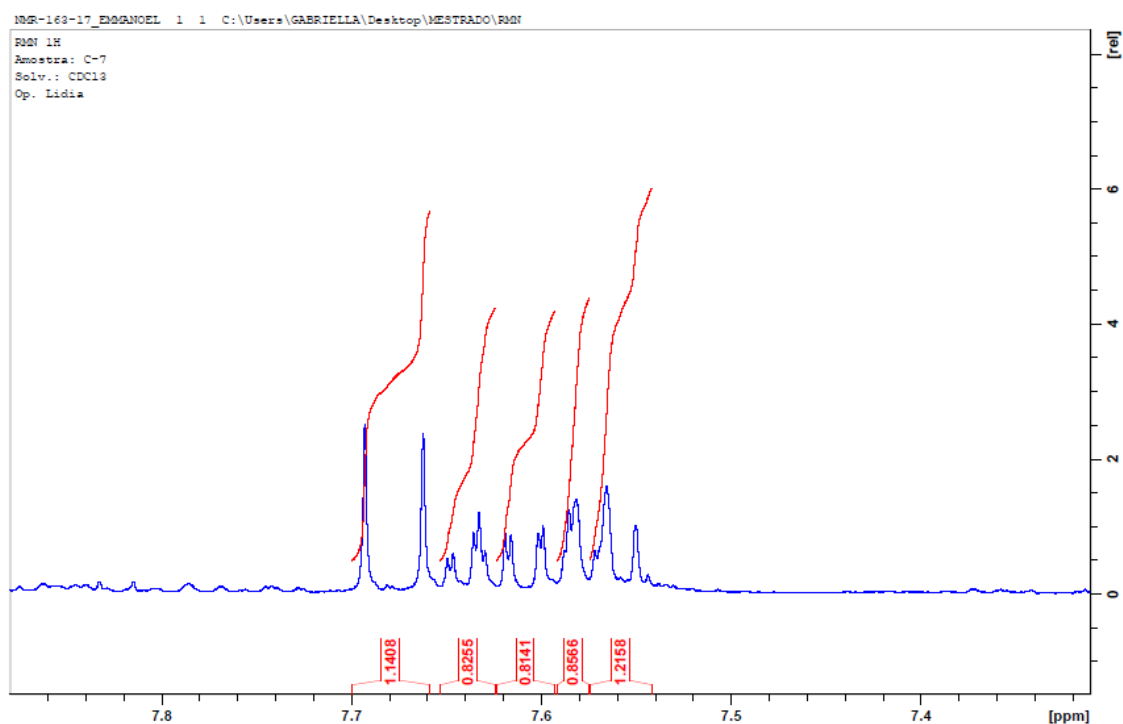


Figura 80: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em CDCl<sub>3</sub>.

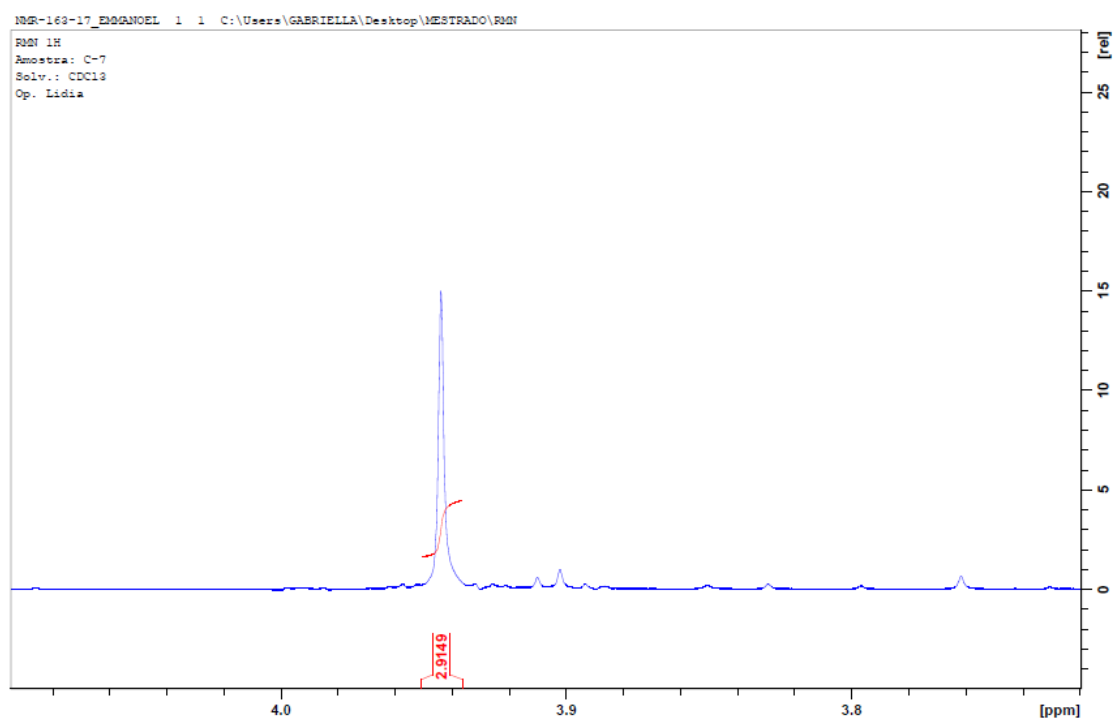


Figura 81: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em CDCl<sub>3</sub>.

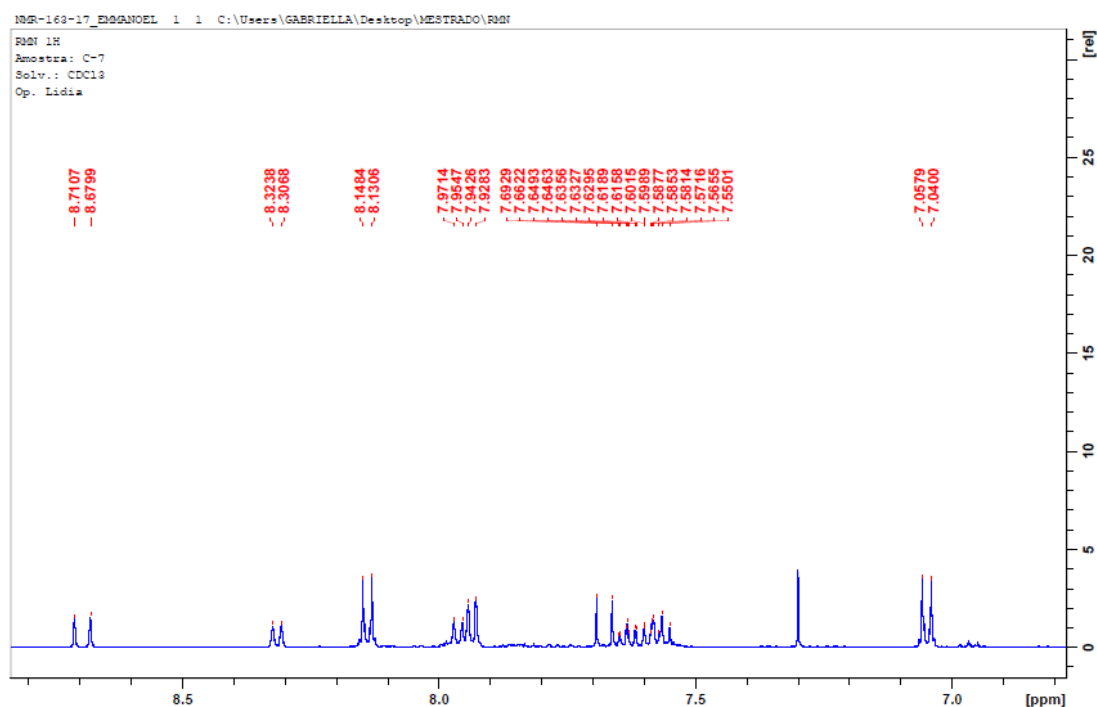


Figura 82: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-α-naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em CDCl<sub>3</sub>.

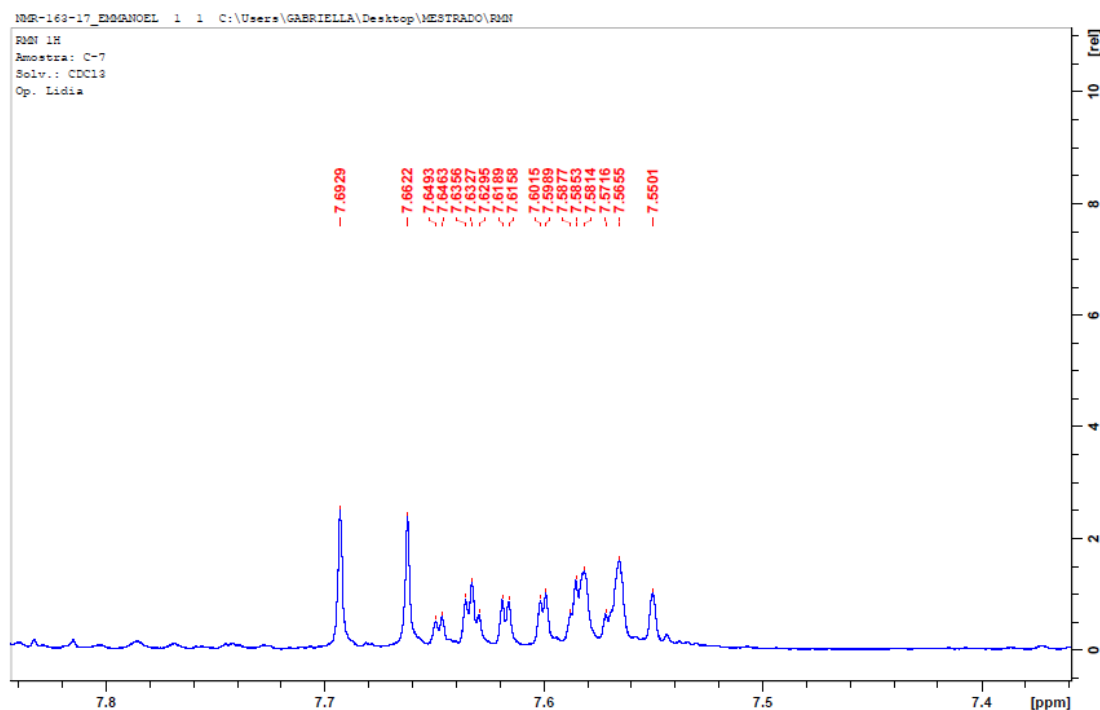
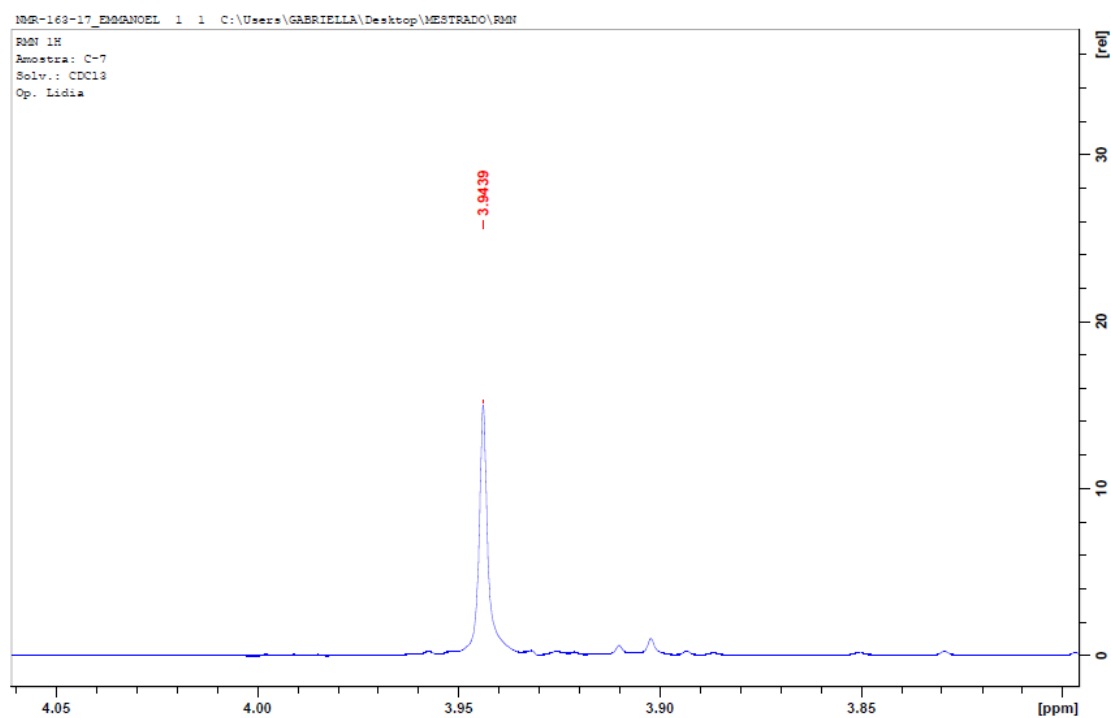
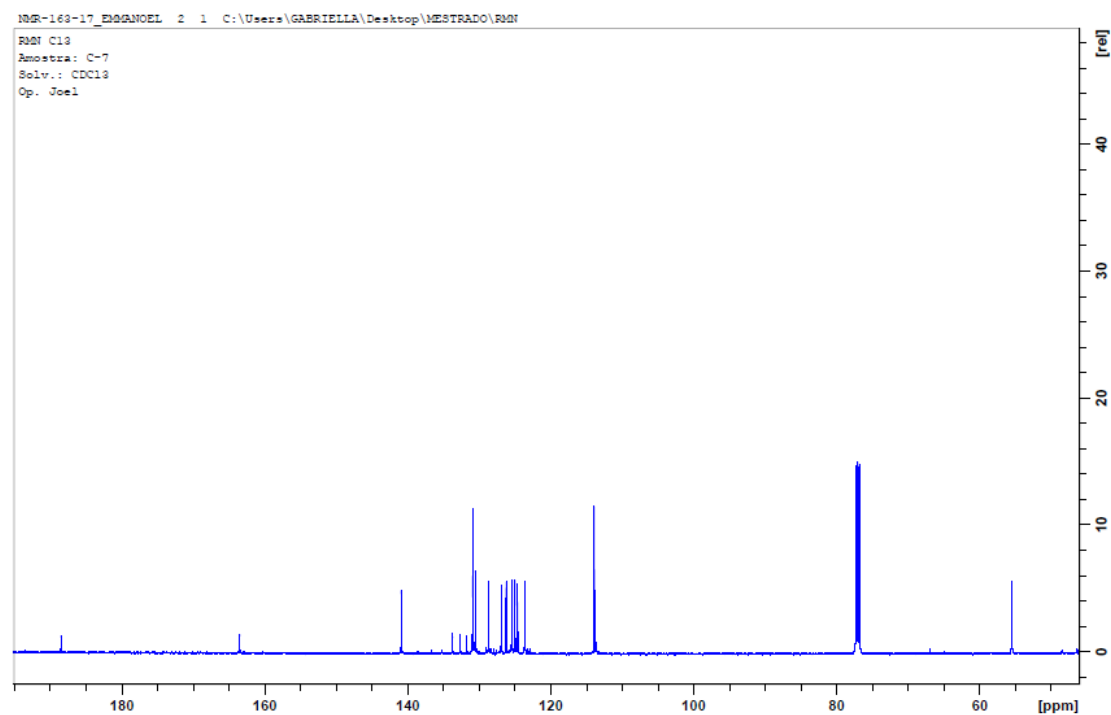


Figura 83: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-α-naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em CDCl<sub>3</sub>.





**Figura 84:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 85:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

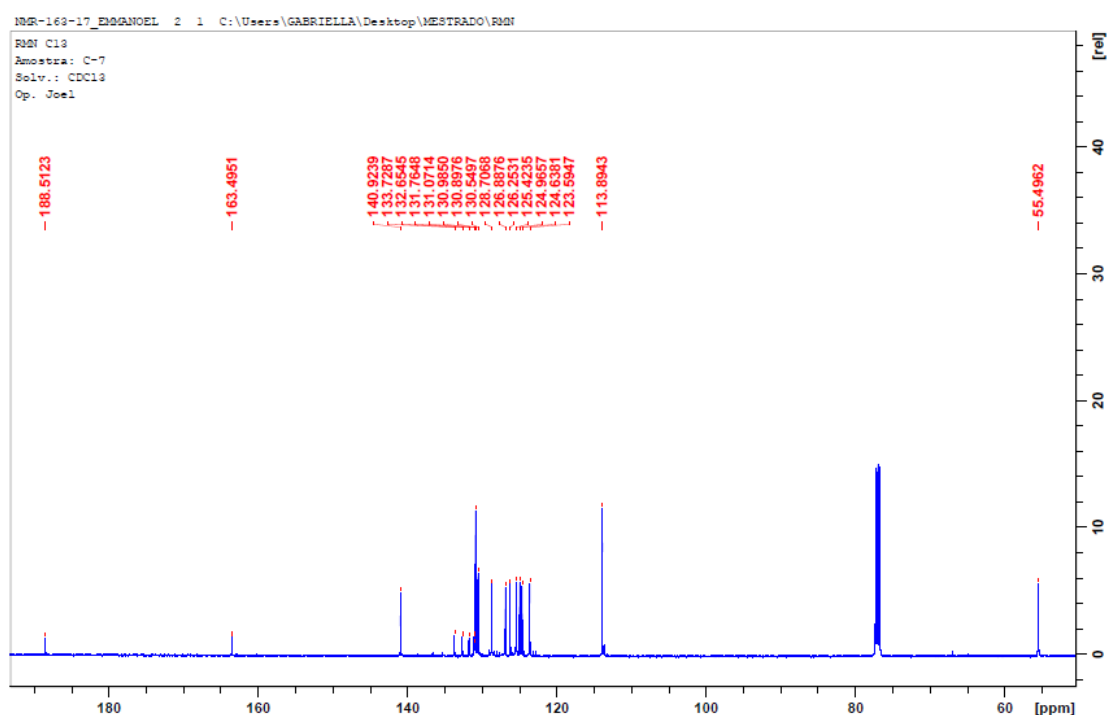


Figura 86: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

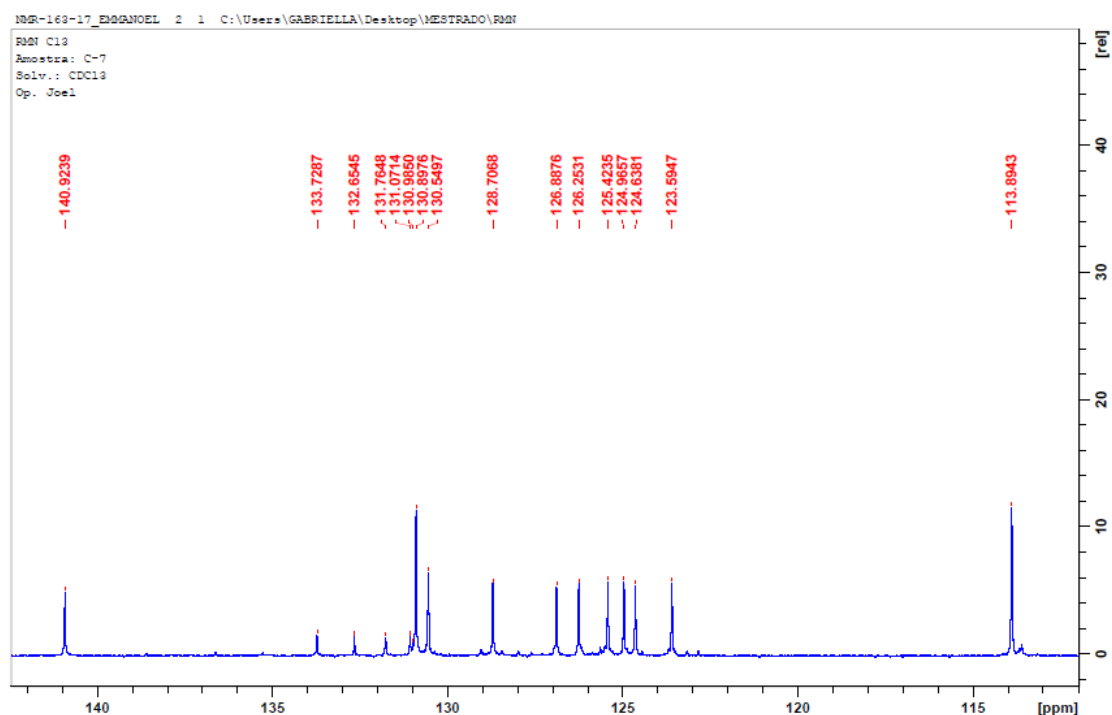
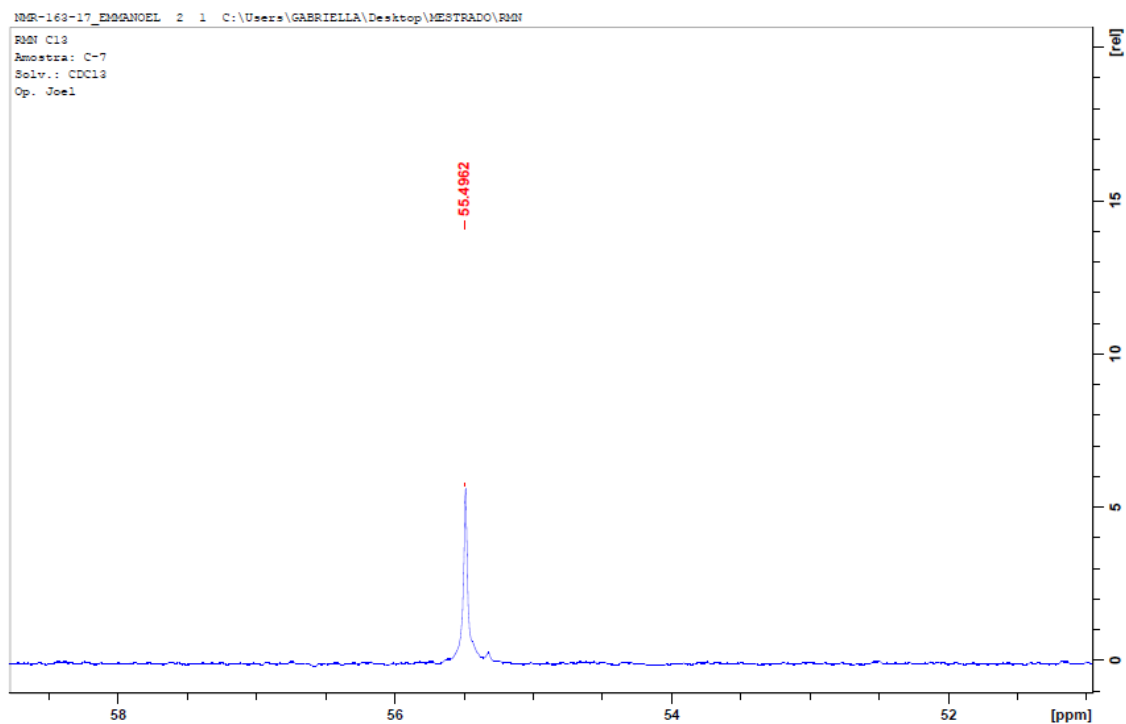
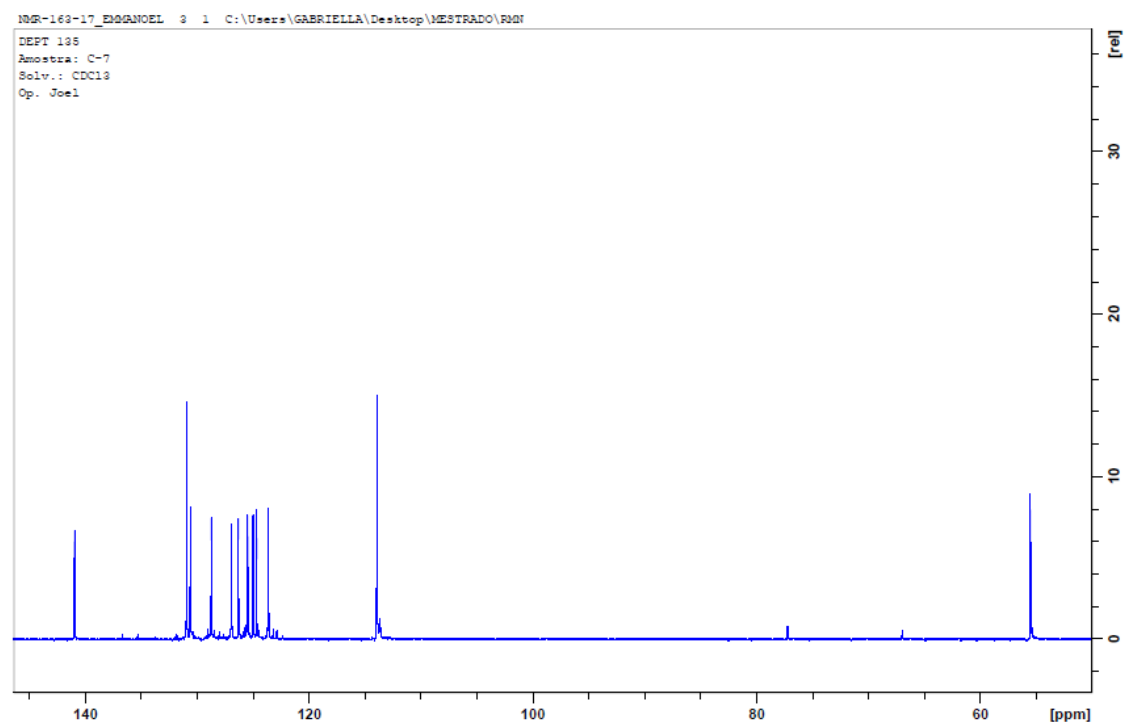


Figura 87: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

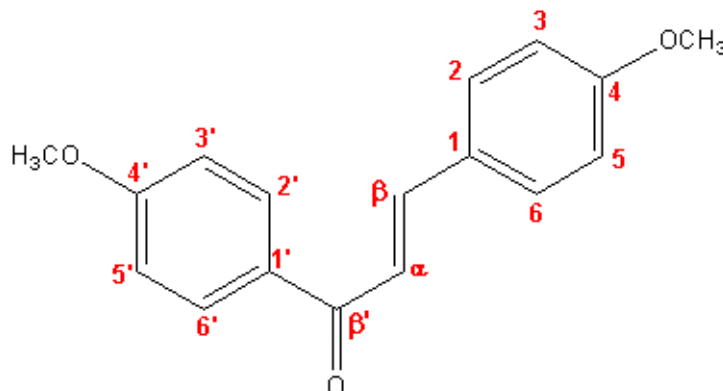


**Figura 88:** Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 89:** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-6) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.2.7. Caracterização da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7)



O espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona (C-7) (Figura 90) indicou a presença das metoxilas em  $\nu$  C-O-C em  $1252\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu$  C-O em  $1167\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu$  C<sub>sp<sup>3</sup>-H em  $2842\text{ cm}^{-1}$ , de alceno *trans* em  $\nu$  C=C  $1592\text{ cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu$   $1654\text{ cm}^{-1}$ .<sup>73,78</sup></sub>

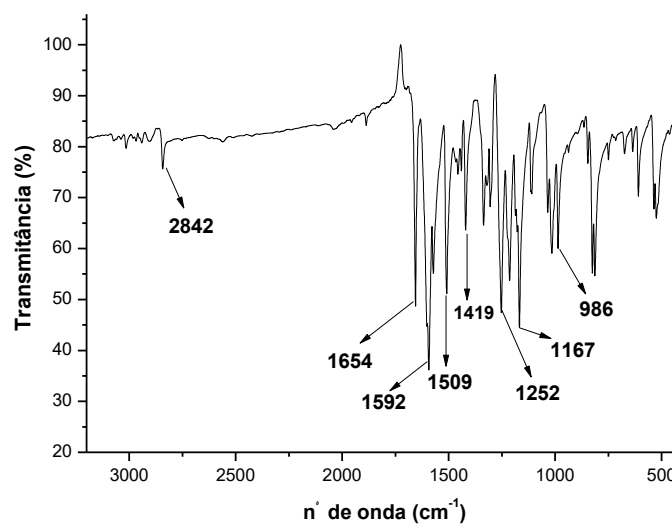
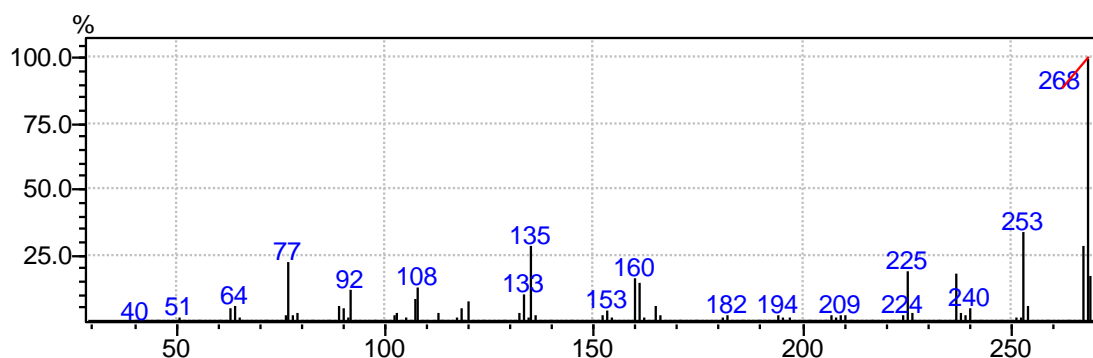
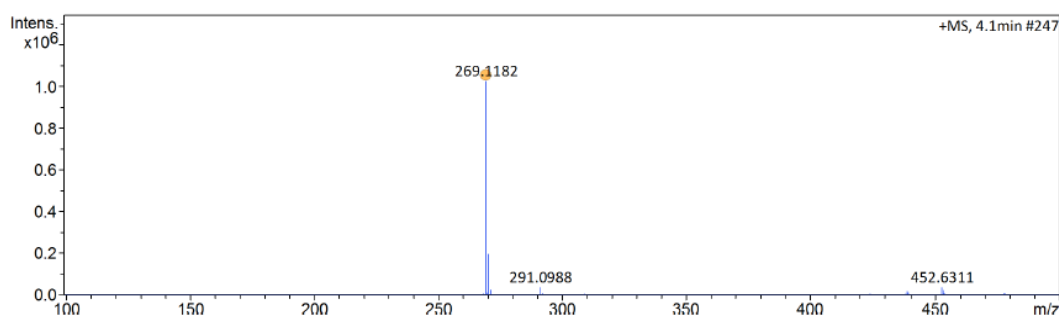


Figura 90: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7)

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 16 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 13 sinais de carbono, sendo 4 deles dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 268$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 91) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 92) com  $[\text{M}^{+1}]^+ 269,1182$ .

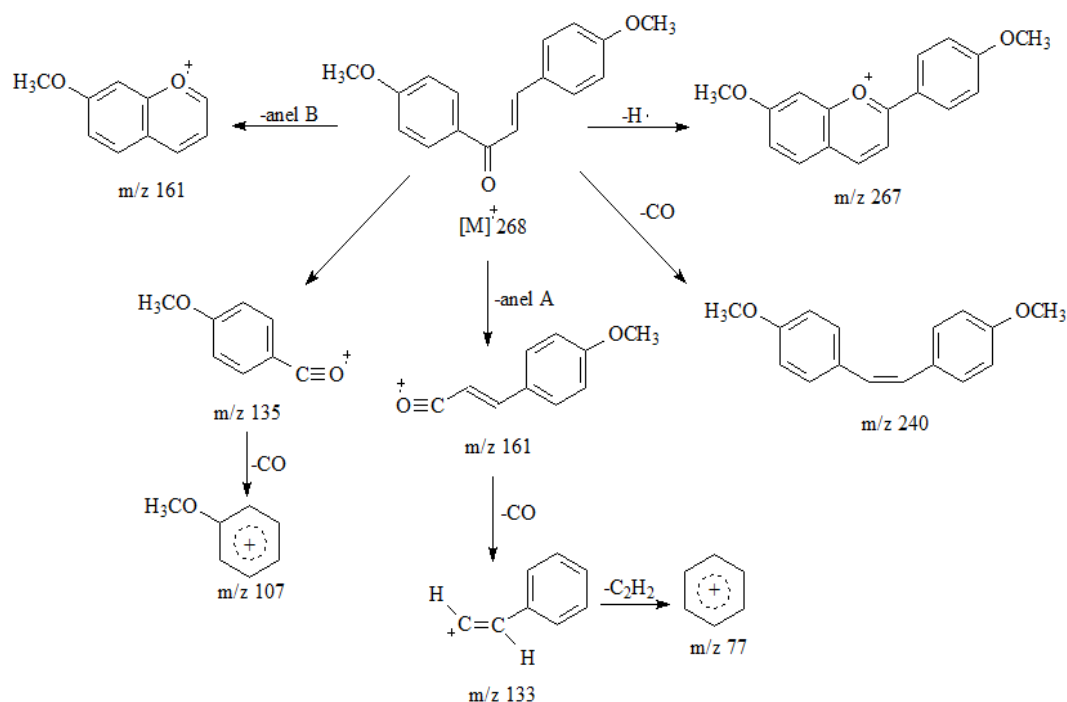


**Figura 91: Espectro de massas da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7)**



**Figura 92: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7)**

Os fragmentos de massas (Figura 93) em  $m/z$  135 e  $m/z$  107 indicam que a metoxila está ligada no anel A, enquanto o fragmento em  $m/z$  161 indica que outra metoxila está ligada no anel B. Esses fragmentos são confirmados pelos sinais de hidrogênios pertencentes à região de aromático entre 6,95-8,08  $ppm$  (Figuras 94 a 97), especificamente com dois dupletos em 8,07  $ppm$  ( $J=8,90$  Hz) e 7,64  $ppm$  ( $J=8,90$  Hz) integrando para 2H cada, em conjunto aos dupletos em 7,01  $ppm$  ( $J=8,90$  Hz) e 6,94  $ppm$  ( $J=8,75$  Hz) integrando para 2H cada característicos de dois anéis aromáticos *p*-dissubstituídos, enquanto os dois simpletos em 3,89  $ppm$  e 3,92  $ppm$  integrando para 3H cada, corroboram com os sinais observados no espectro de  $^{13}C$  e DEPT 135° (Figuras 98 a 101) em 55,3  $ppm$  e 55,4  $ppm$ , confirmam a presença de duas metoxilas. Além disso, os sinais de  $H_\alpha$  em 7,47  $ppm$  (d;  $J=15,55$  Hz) e  $H_\beta$  em 7,80  $ppm$  (d;  $J=15,55$  Hz) integrando pra 1H cada e os deslocamentos de  $C_\alpha$  em 119,5  $ppm$ ,  $C_\beta$  em 143,7  $ppm$  e de  $C=O$  em 188,7  $ppm$  nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT 135° confirmam a presença de alceno *trans* e de carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, respectivamente. Esses dados confirmam a síntese e a fórmula molecular  $C_{17}H_{16}O_3$  da (E)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)- prop-2-en-1-ona (C-7).<sup>73,75-77</sup>



**Figura 93: Principais íons de fragmentação da (E)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) obtidos por espectrometria de massas.**

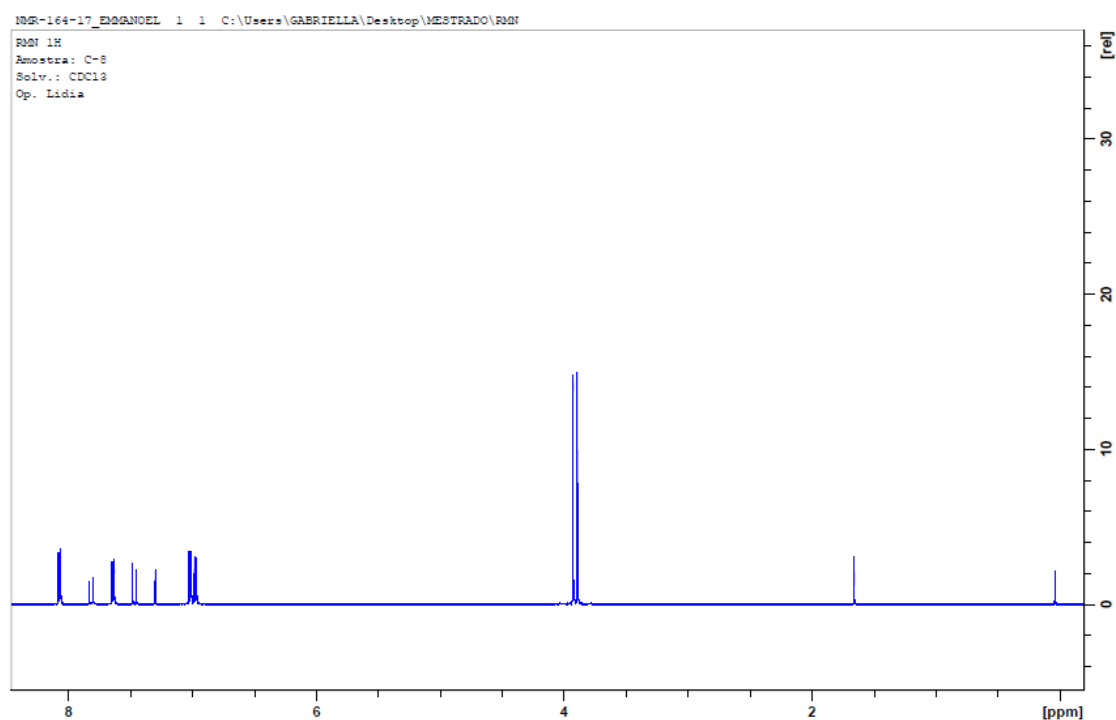


Figura 94: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .

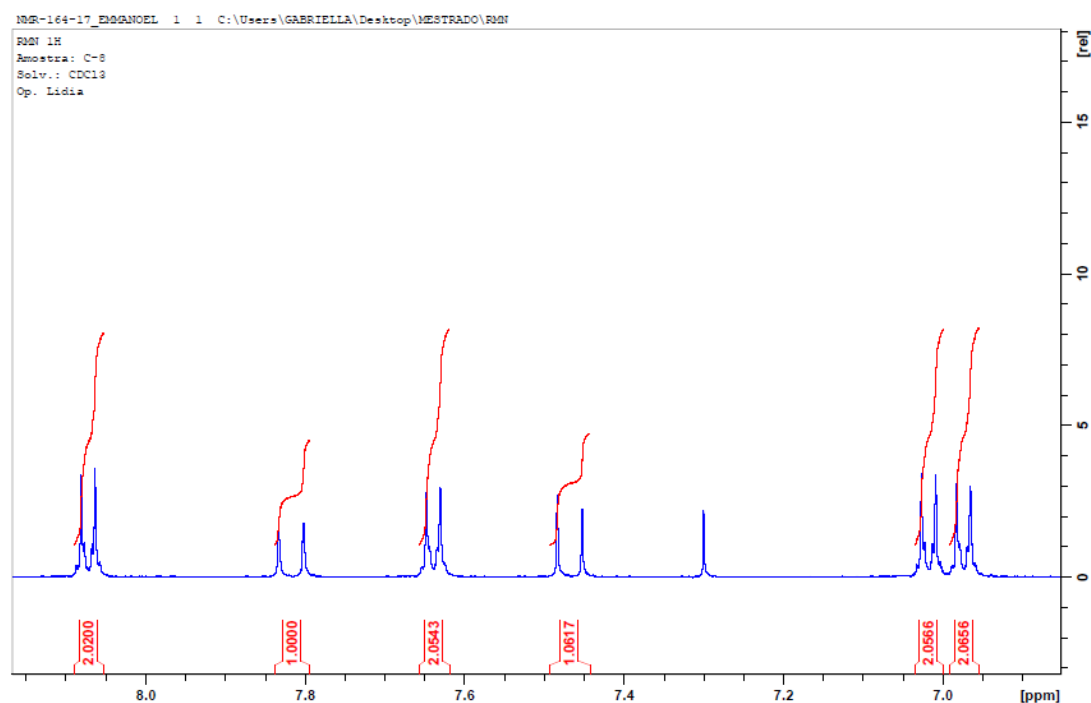


Figura 95: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .

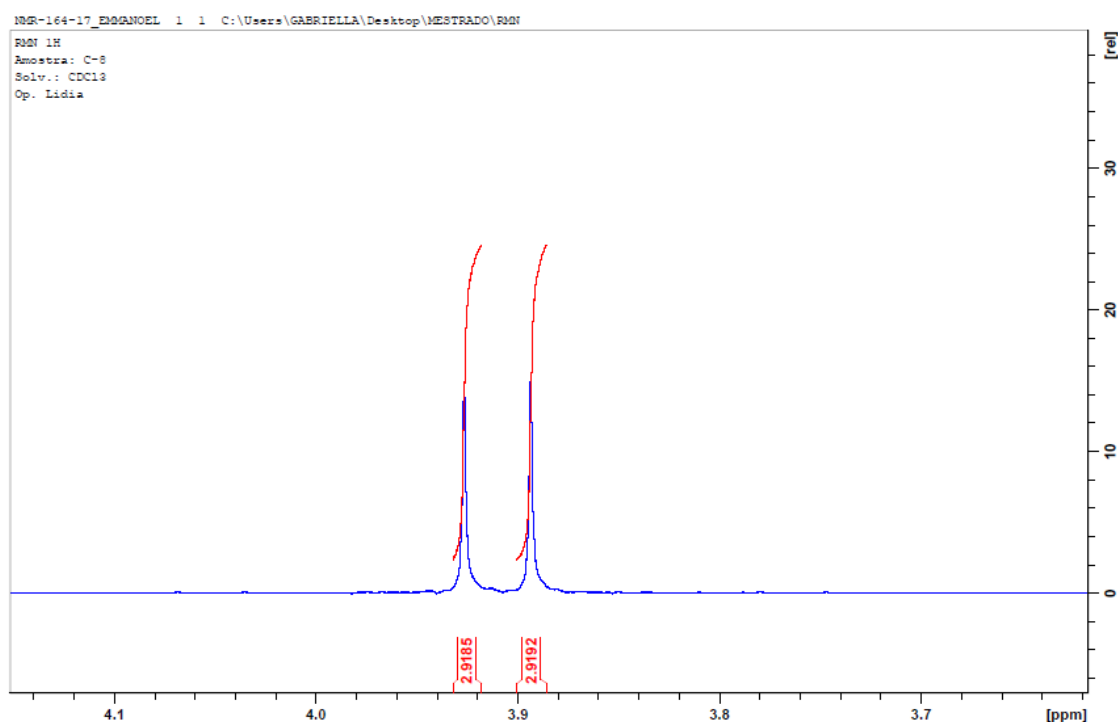


Figura 96: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (E)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .

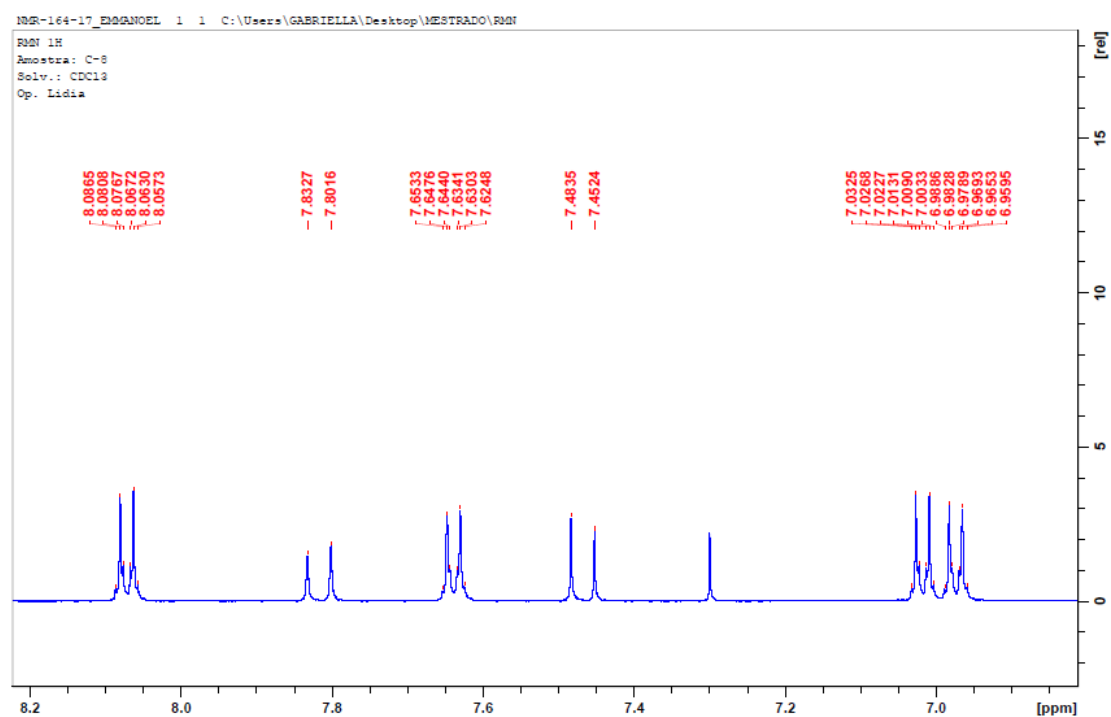


Figura 97: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (E)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .



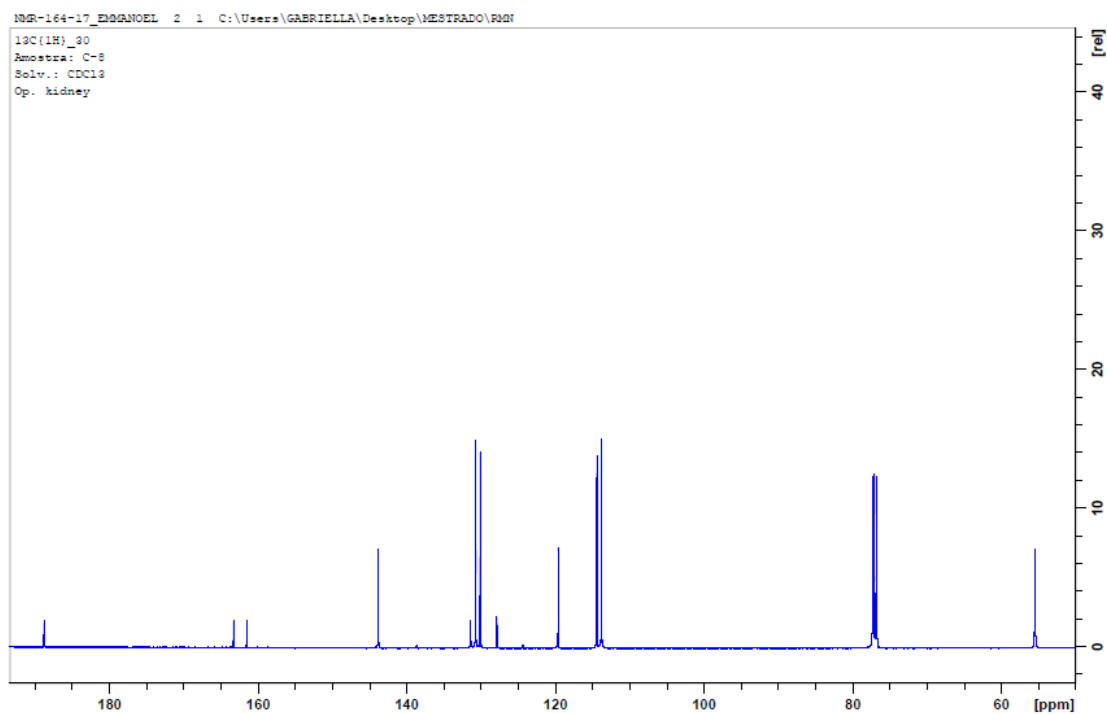


Figura 98: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .

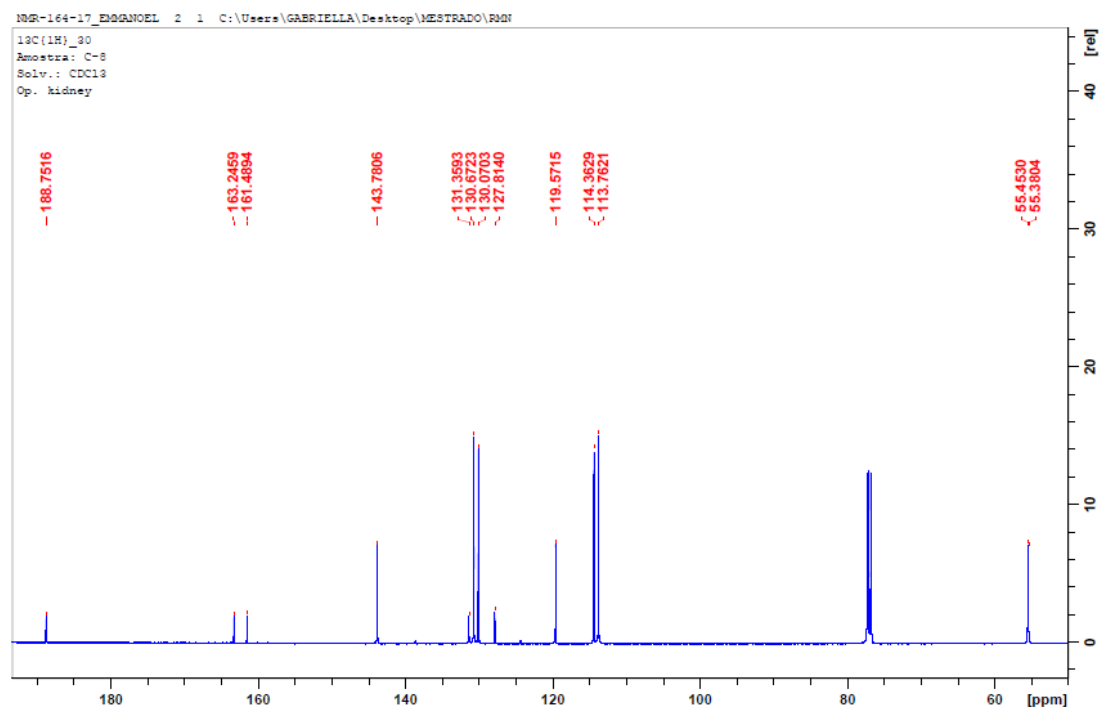
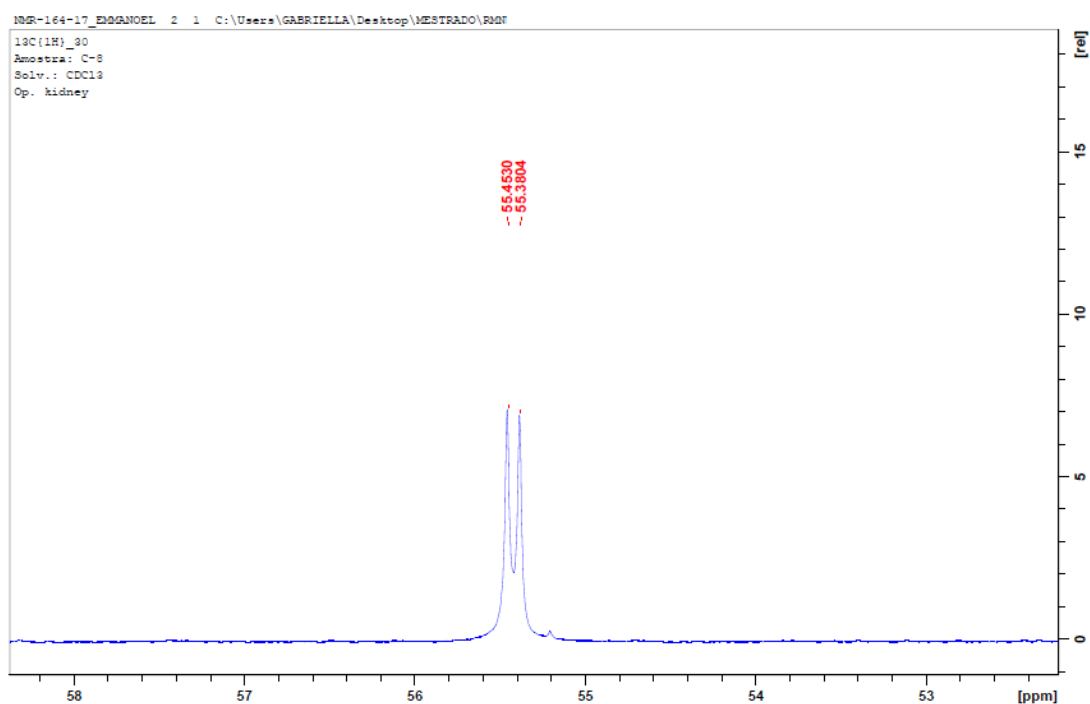
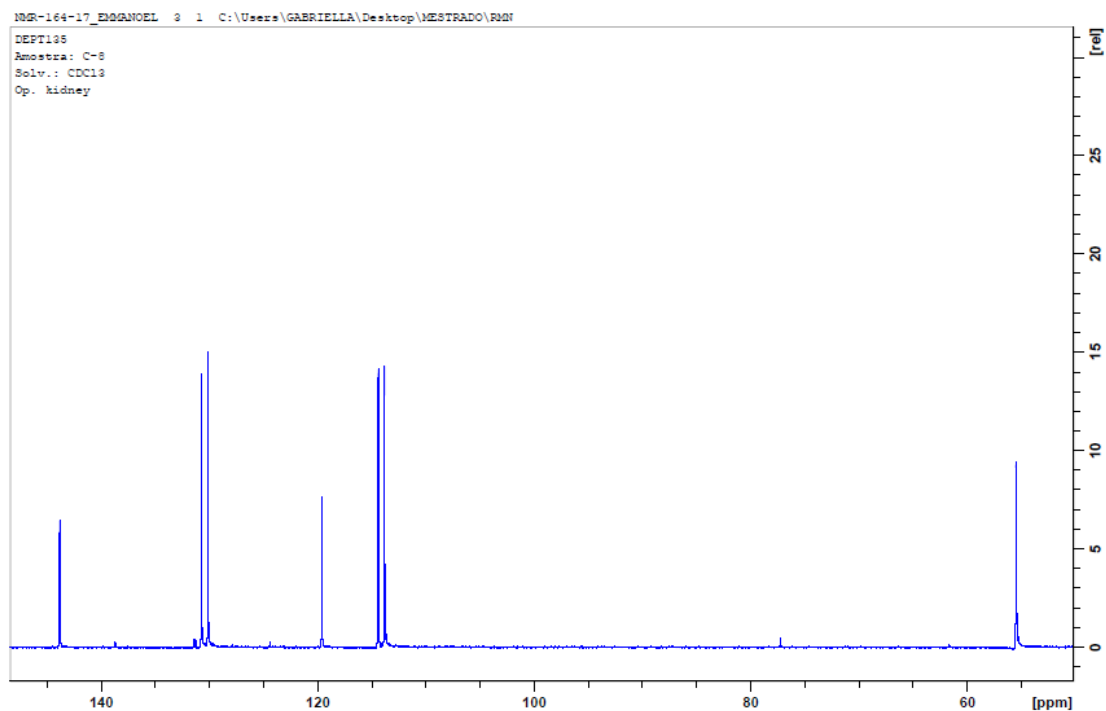


Figura 99: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .

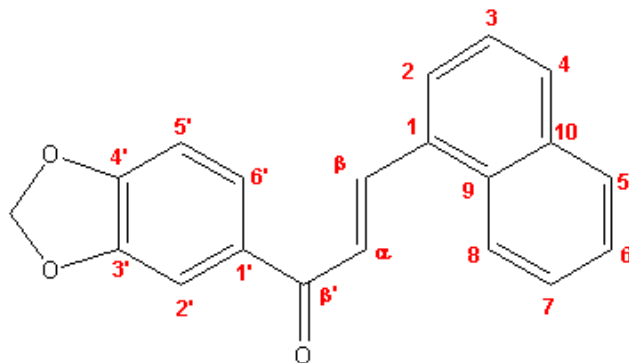


**Figura 100: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 101: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona (C-7) em  $\text{CDCl}_3$ .**

### 5.2.8. Caracterização da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8)



Semelhante à suas análogas, a C-5 e C-6, o espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-8 (Figura 102) indicou a presença de alceno *trans* através do estiramento em  $\nu$  C=C 1584  $\text{cm}^{-1}$ , de  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  (Ar) em 2913  $\text{cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu$  C=O 1660  $\text{cm}^{-1}$ , além da presença do grupo metilenodioxo através do estiramento  $\nu$  C-O em 1246  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>78,79</sup>

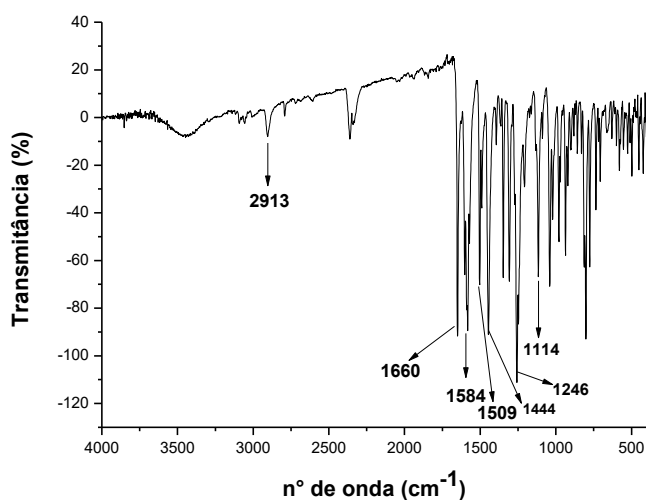
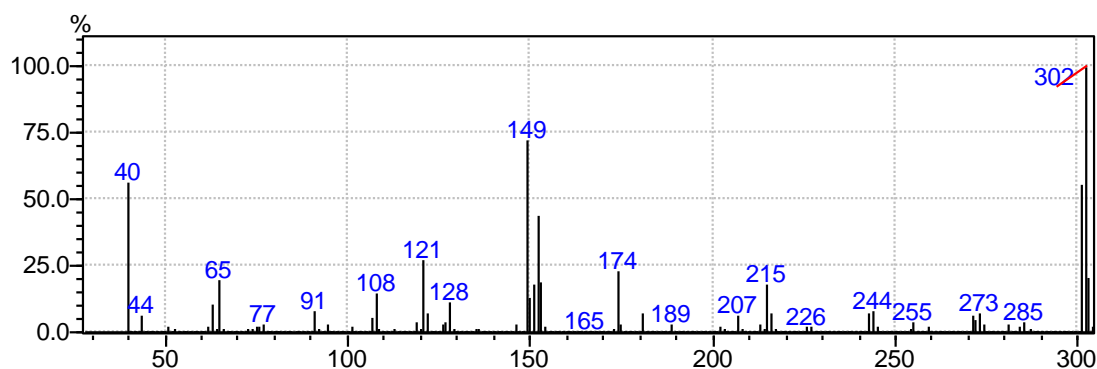
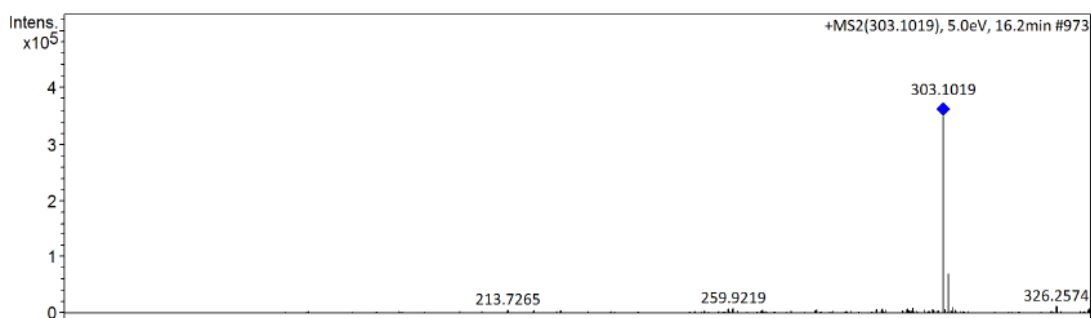


Figura 102: Espectro de absorção na região do infravermelho da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-em-1-ona (C-8)

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 14 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 20 sinais de carbono. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 302$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 103) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 104) com  $[\text{M}^{+1}] 303,1019$ .<sup>76,77,79</sup>

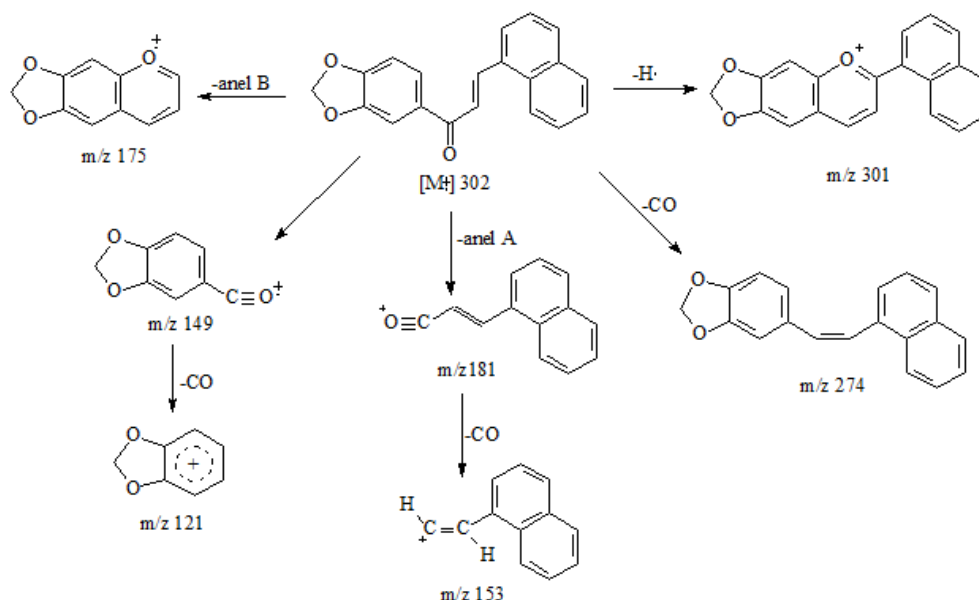


**Figura 103: Espectro de massas da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8)**

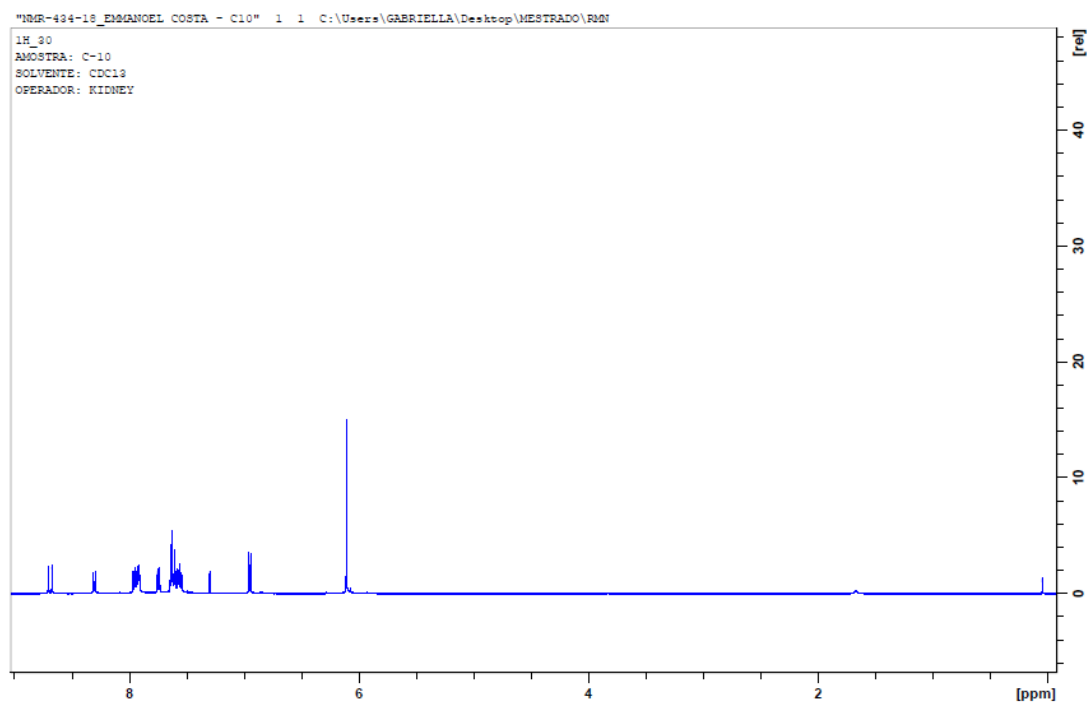


**Figura 104: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-em-1-ona (C-8)**

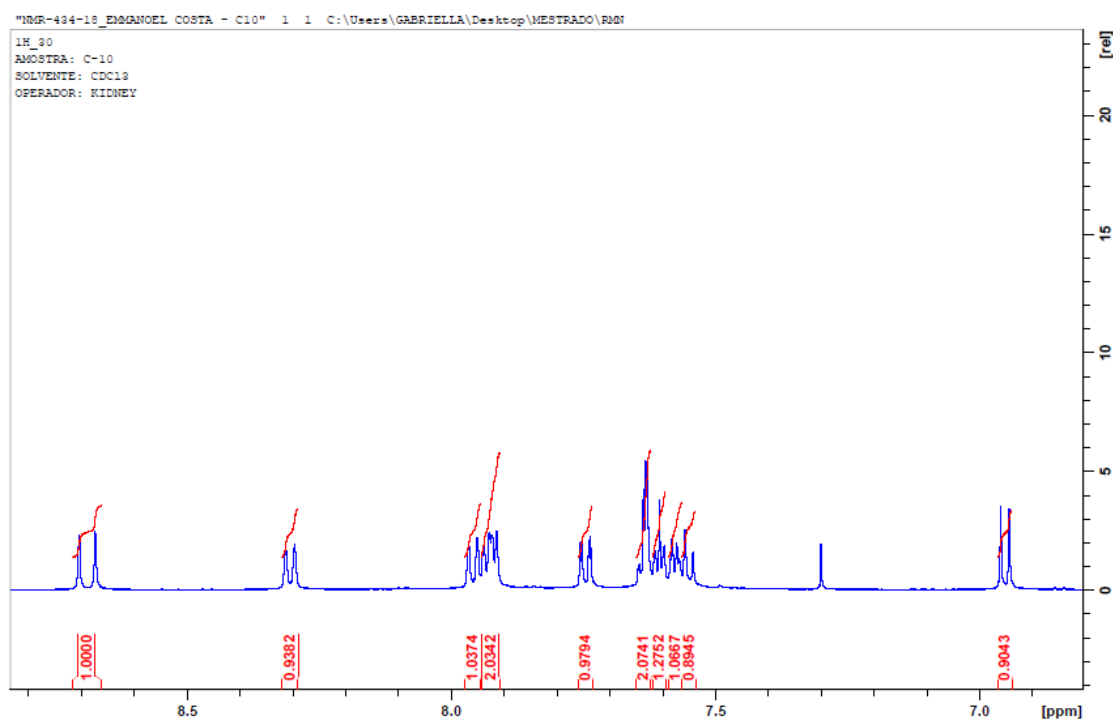
Os fragmentos de massas (Figura 105) em  $m/z$  149 e  $m/z$  121 indicam que o grupo metilenodioxí está ligado no anel A, enquanto os fragmentos em  $m/z$  181 e  $m/z$  153 indicam que o anel B é o anel naftaleno. A confirmação para estes fragmentos nos espectros de RMN de hidrogênio são confirmados por dois dupletos em 7,63 ppm ( $J=1,60$  Hz) e 6,95 ppm ( $J=8,15$  Hz) integrando para 1H cada e um duplo duplete em 7,74 ppm ( $J= 8,15$  Hz e 1,70 Hz) integrando para 1H, característicos de anel aromático 1,3,4-trissubstituído, além dos multipletos entre 7,91-7,96 ppm e 7,55-7,59 ppm, ambos integrando pra 3H cada e pelo duplete em 8,31 ppm ( $J=8,5$  Hz), que confirmam a presença do anel naftaleno (Figuras 106 a 111). Em comparação, os sinais nos espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT ( $135^\circ$ ) em 133,7 ppm e 130,6 ppm confirmam que o anel naftaleno está ligado na posição  $\alpha$ , pois corroboram com os sinais observados nos espectros do naftaldeído descritos pela literatura, que estão entre 131,1 ppm e 130,3 ppm (Figuras 112 a 115). Além disso, o simpleto em 6,11 ppm integrando pra 2H corrobora com os sinais de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  em 101,8 ppm e confirma a presença do anel com o grupo metilenodioxí. As demais atribuições nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondem aos hidrogênios e carbonos olefínicos, bem como à carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, são elas:  $\text{H}_\alpha$  em 7,64 ppm ( $d$ ;  $J= 15,35$  Hz) e  $\text{H}_\beta$  em 8,68 ppm ( $d$ ;  $J= 15,35$  Hz) integrando pra 1H cada,  $\text{C}_\alpha$  em 126,9 ppm,  $\text{C}_\beta$  em 141,1 ppm e  $\text{C}=\text{O}$  em 188,0 ppm.<sup>75-77,79</sup> Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_3$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-em-1-ona (C-8).



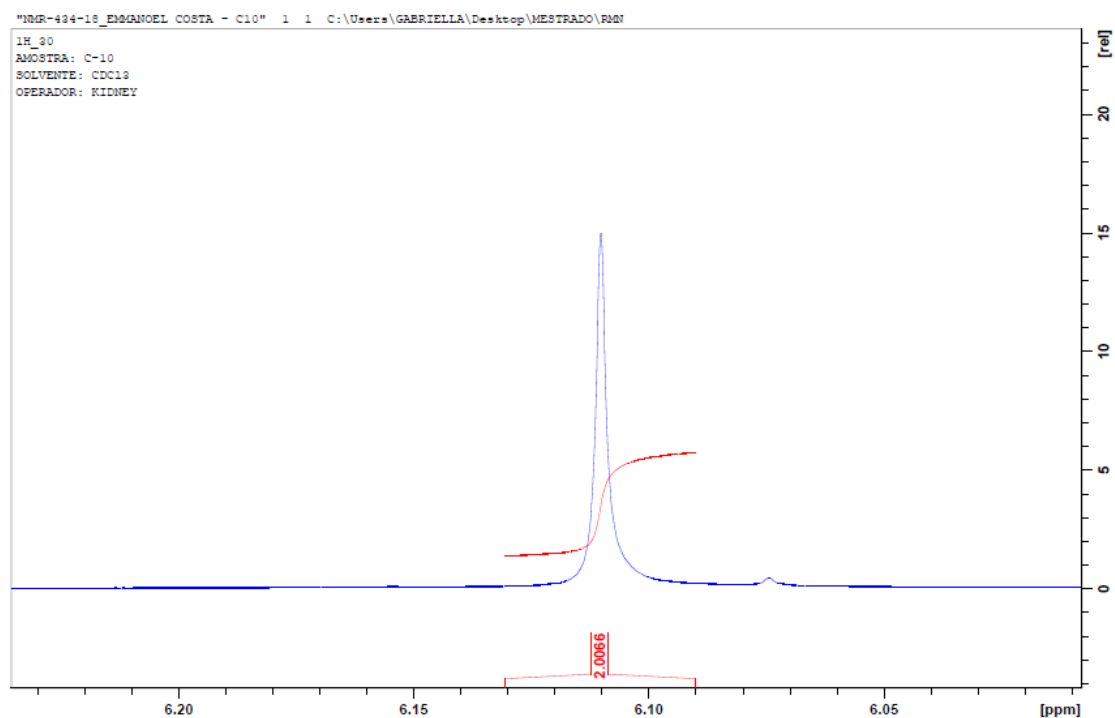
**Figura 105:** Principais íons de fragmentação da *(E)*-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) obtidos por espectrometria de massas.



**Figura 106:** Espectro de RMN de  $^1H$  da *(E)*-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $CDCl_3$ .



**Figura 107: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em CDCl<sub>3</sub>.**



**Figura 108: Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em CDCl<sub>3</sub>.**

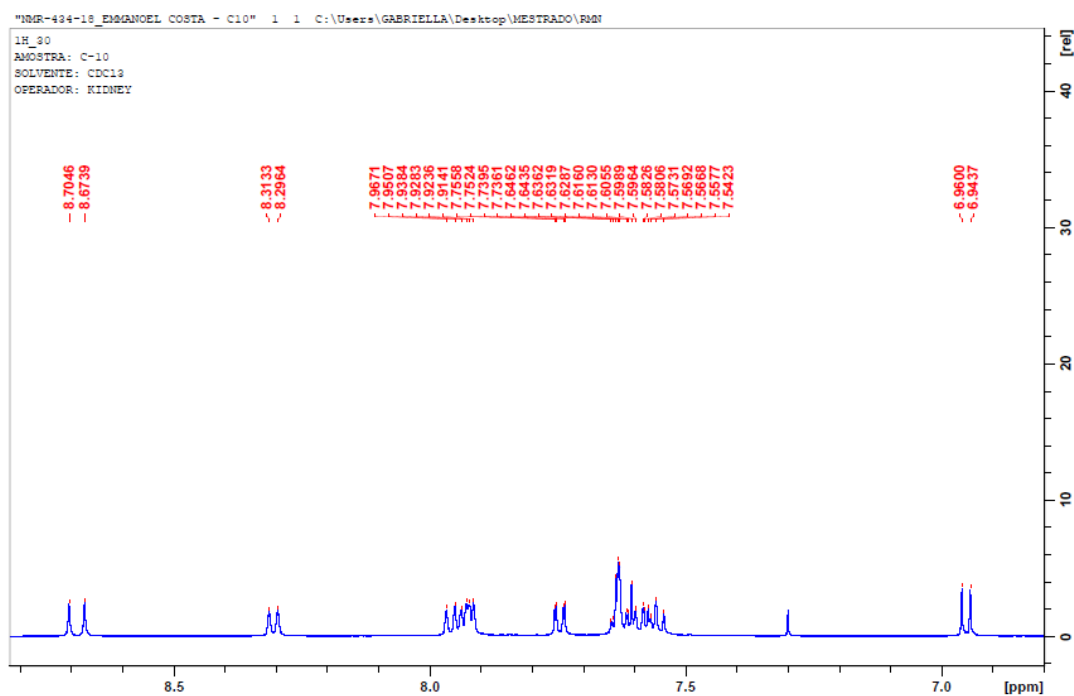


Figura 109: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .

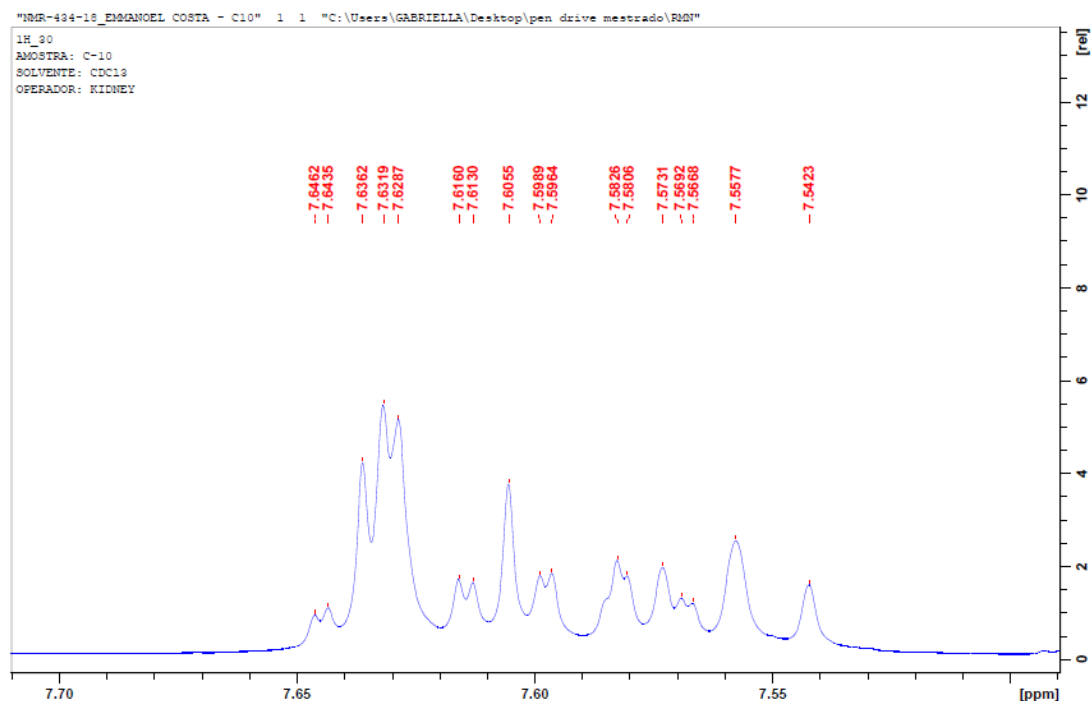
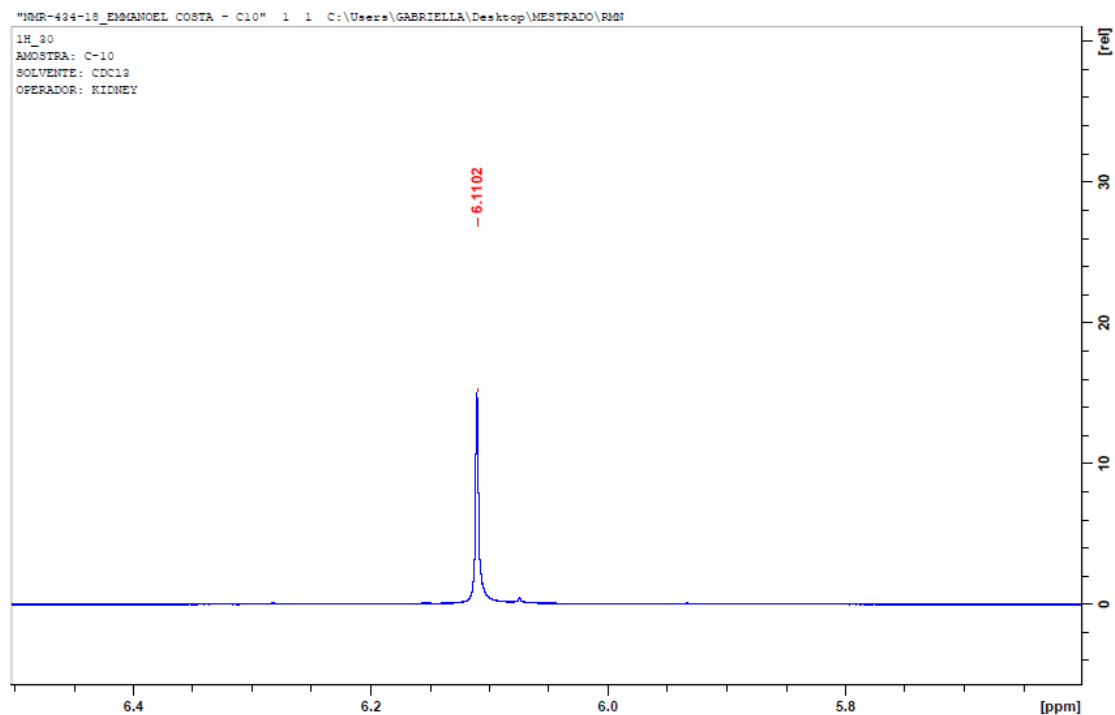
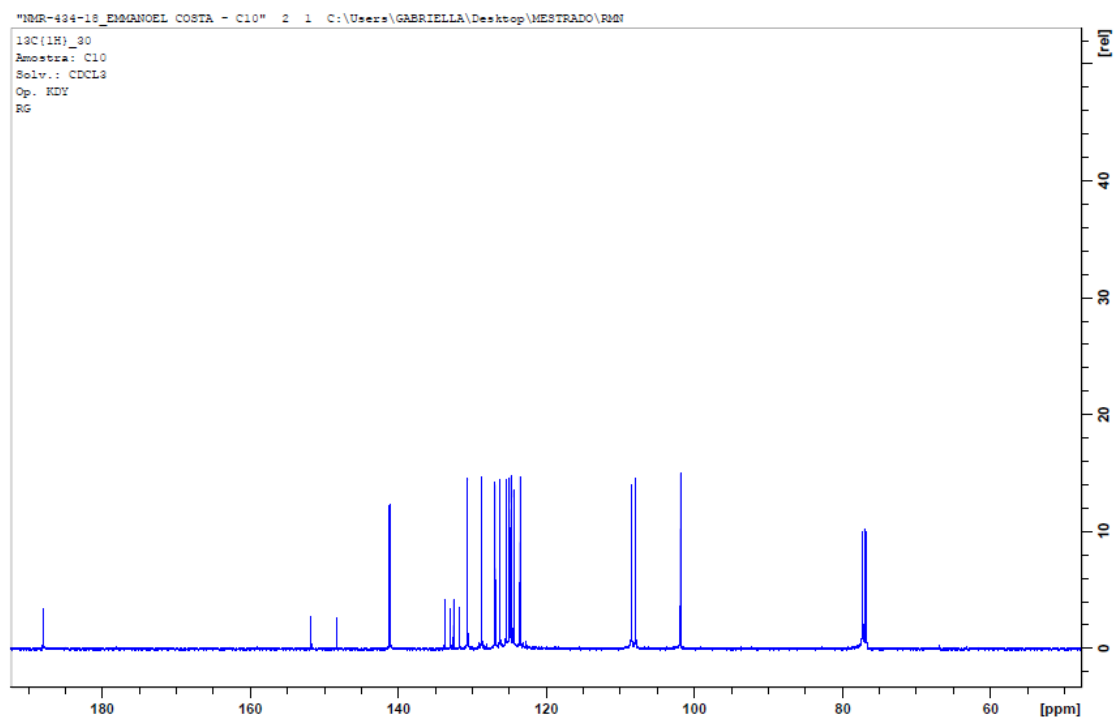


Figura 110: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 111: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 112: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .**

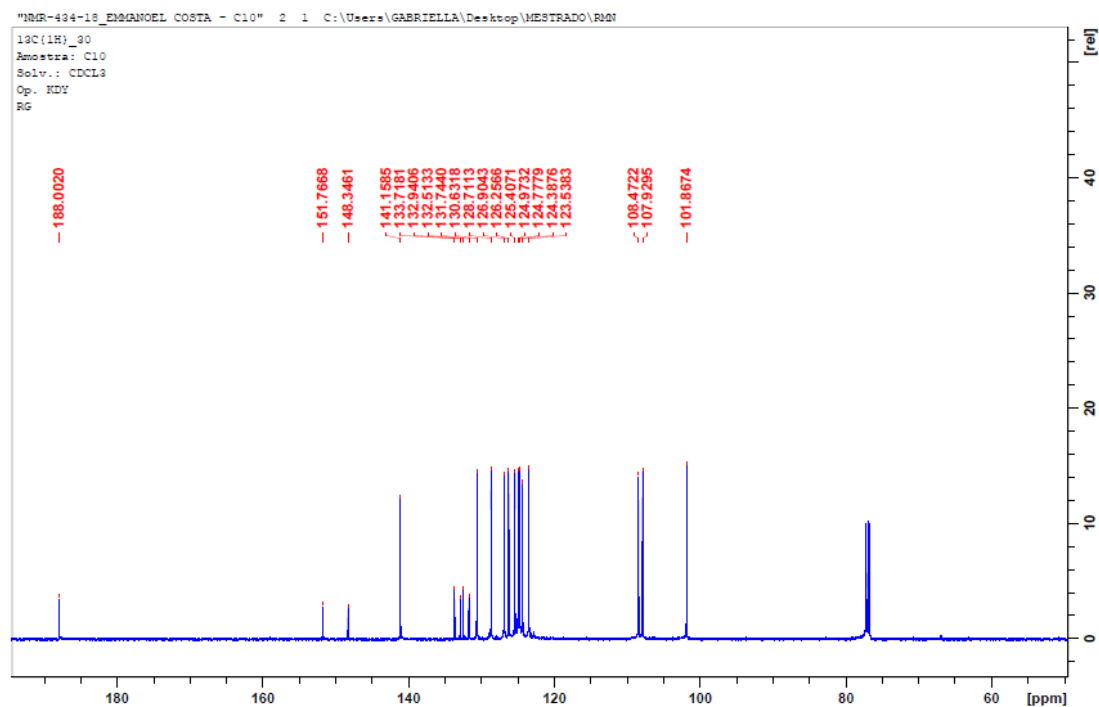


Figura 113: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .

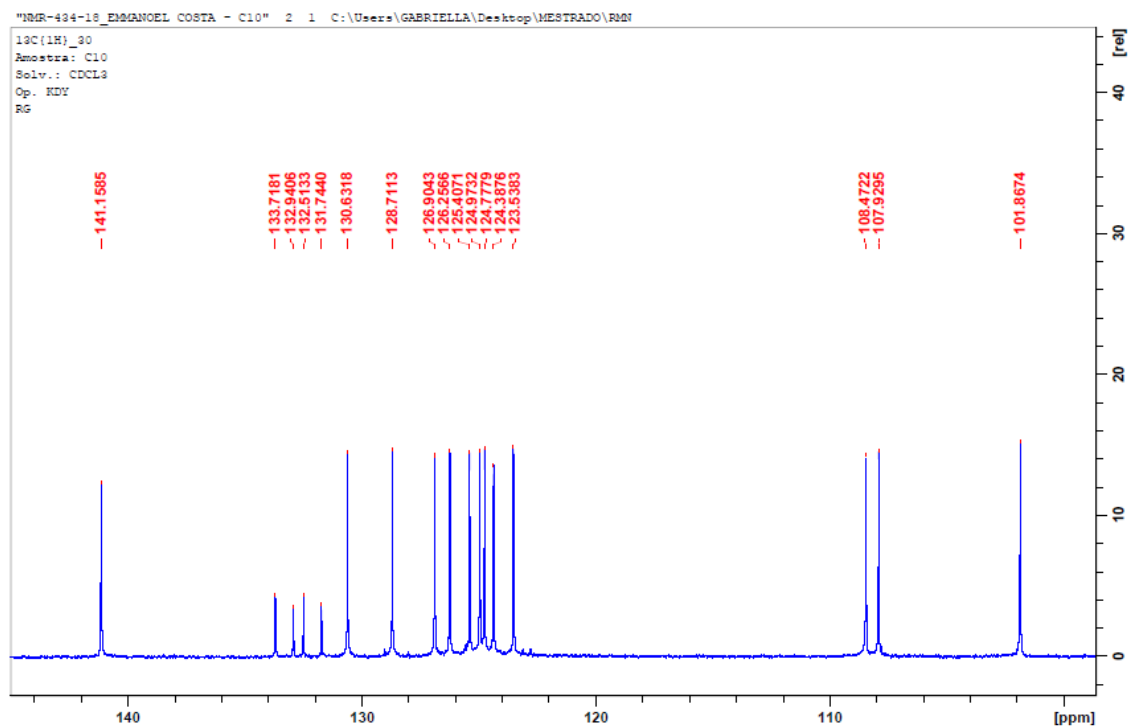
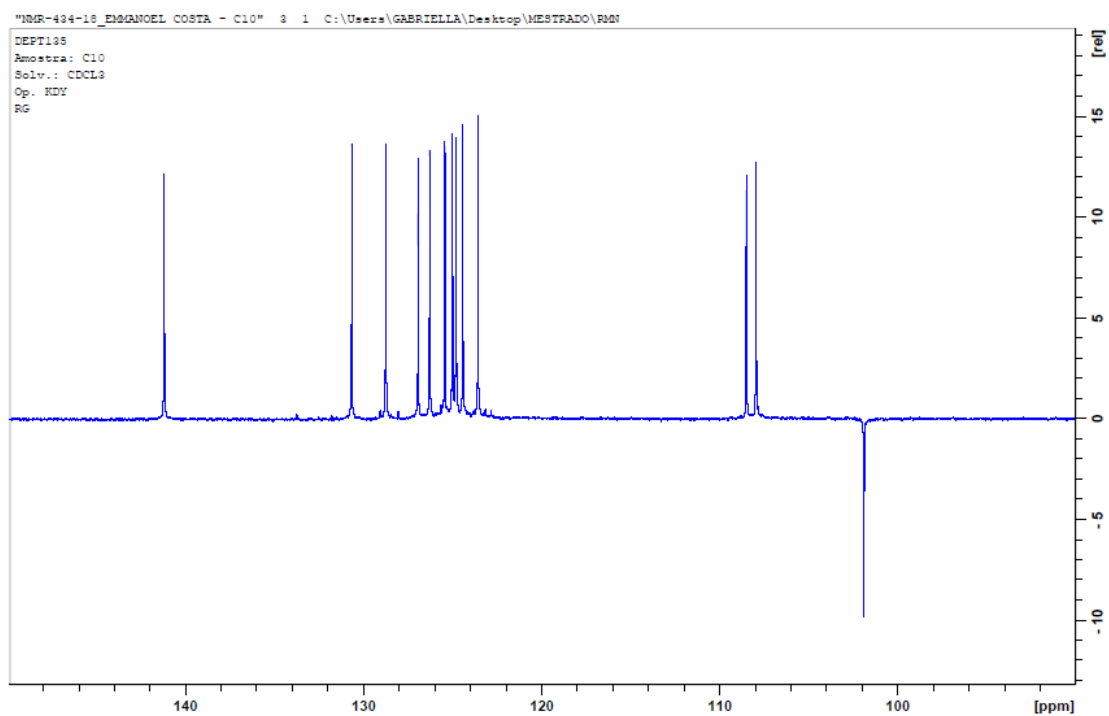
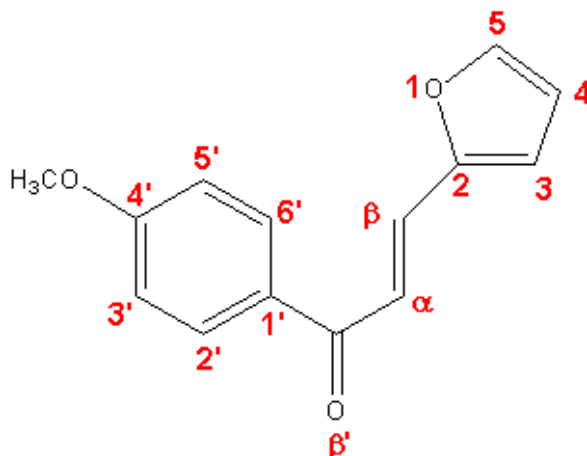


Figura 114: Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 115: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) com deslocamentos da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3- $\alpha$ -naftilprop-2-en-1-ona (C-8) em  $\text{CDCl}_3$ .**

### 5.2.9. Caracterização da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9)



O espectro de absorção na região do infravermelho da chalcona C-9 (Figura 116) indicou a presença de anel furano através do estiramento em  $\nu_{C_{sp^2}-H}$   $1520\text{ cm}^{-1}$ , de metoxila em  $\nu_{C-O}$   $1227\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{C-O-C}$   $1256\text{ cm}^{-1}$ , de alceno *trans* em  $\nu_{C=C}$   $1603\text{ cm}^{-1}$  e de carbonila conjugada em  $\nu_{C=O}$   $1651\text{ cm}^{-1}$ .<sup>78,80</sup>

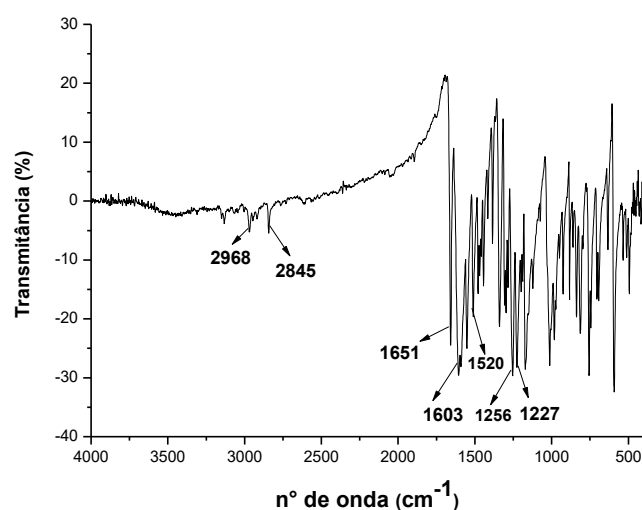
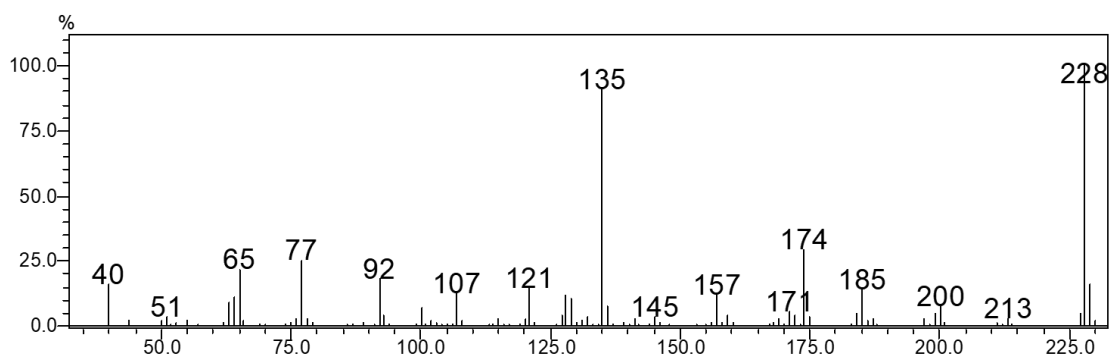
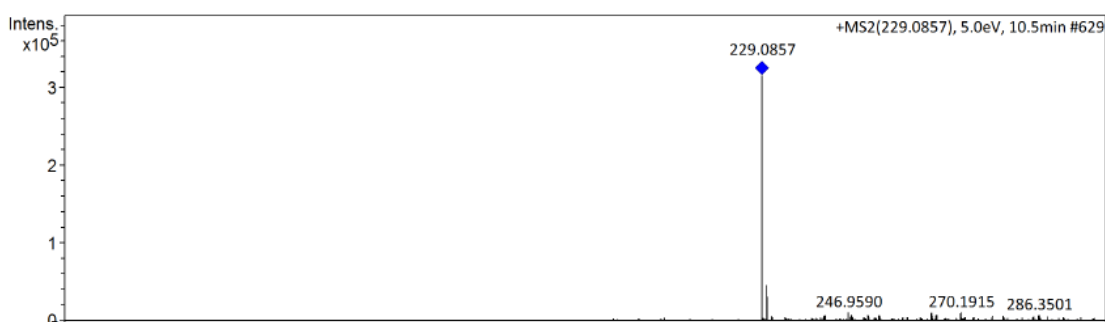


Figura 116: Espectro de absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9).

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 12 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 12 sinais de carbono, sendo 2 dobrados. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 228$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 117) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 118) com  $[\text{M}+1]^+ 229,0857$ .

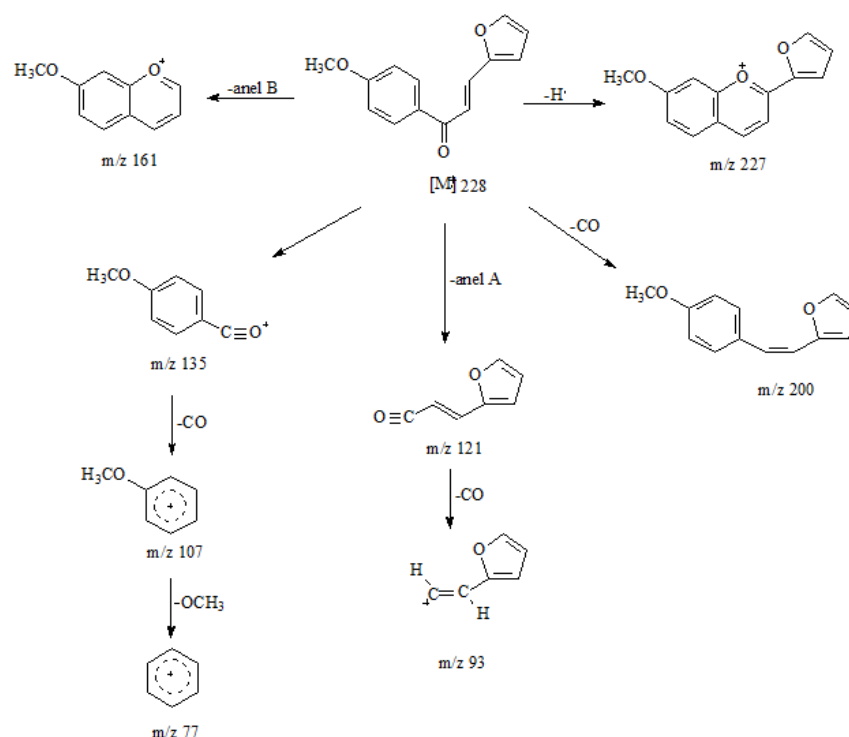


**Figura 117: Espectro de massas da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9)**

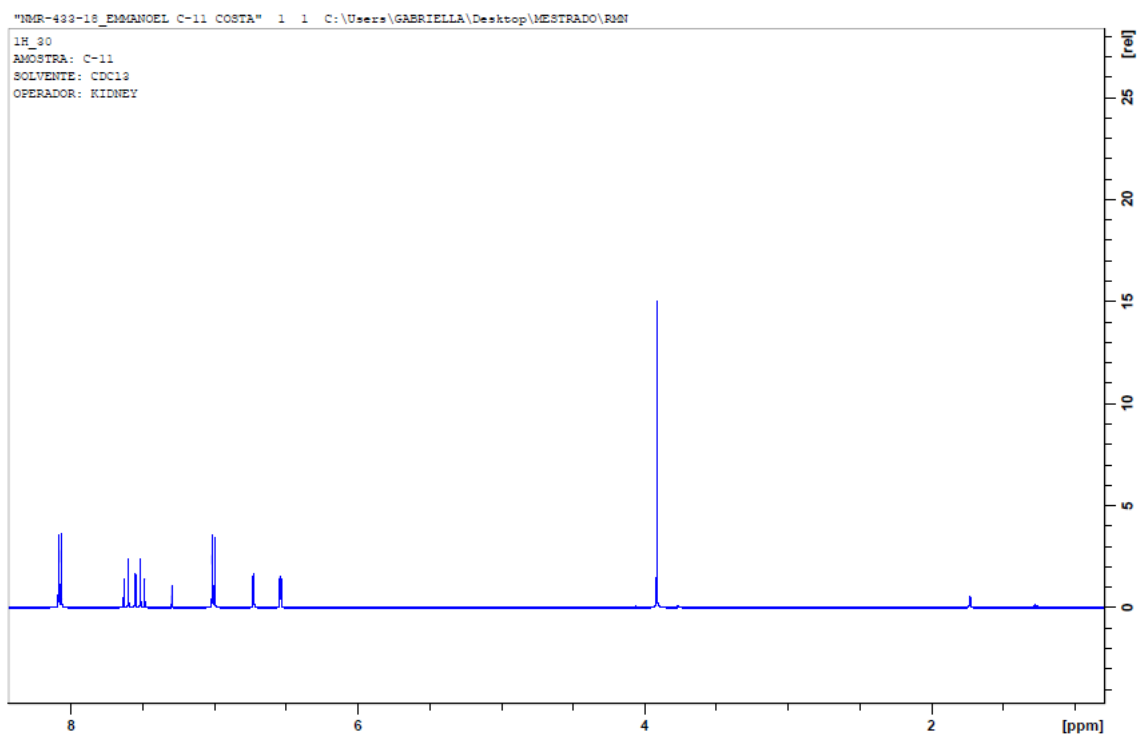


**Figura 118: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9)**

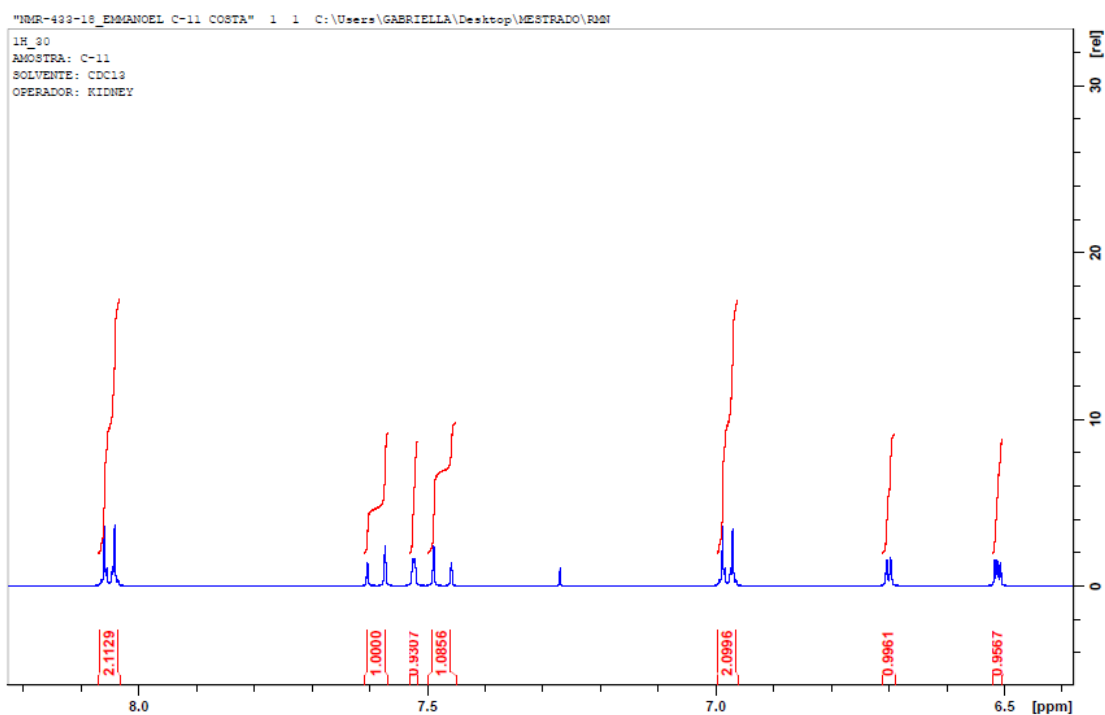
Os fragmentos de massas (Figuras 119) em  $m/z$  135 e  $m/z$  107 indicam que a metoxila está ligada no anel A, enquanto os fragmentos em  $m/z$  121 e  $m/z$  93 indicam que o anel B é o anel furano sem nenhum substituinte. Esses fragmentos são confirmados pelos sinais de hidrogênio pertencentes à região de aromático (Figuras 120 a 126) entre 6,53-8,09  $ppm$ , especificamente com dois dupletos em 6,97  $ppm$  ( $J=8,95$  Hz) e 8,05  $ppm$  ( $J=8,95$  Hz) integrando para 2H cada, característicos de anel aromático  $p$ -dissubstituído e pelos sinais de anel furano em 7,55  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 2,06$  Hz), 6,70  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 3,4$  Hz) e 6,51  $ppm$  ( $dd$ ;  $J= 3,50$  e 1,80 Hz) integrando para 1H cada, respectivamente. Além disso, o simpleto em 3,88  $ppm$  integrando para 3H corrobora com os sinais de  $^{13}C$  e DEPT 135° (Figuras 127 a 129) em 55,4  $ppm$  e confirma a presença da metoxila, enquanto os sinais de  $H_{\alpha}$  em 7,50  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,30$  Hz) e  $H_{\beta}$  em 7,62  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,30$  Hz) integrando pra 1H cada e os deslocamentos de  $C_{\alpha}$  em 119,2  $ppm$ ,  $C_{\beta}$  em 144,6  $ppm$  e de  $C=O$  em 188,0  $ppm$  nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT 135° (Figuras 125 a 127) confirmam a presença do alceno *trans* e da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada, respectivamente.<sup>75-77,80</sup> Diante disto, confirma-se a síntese e a fórmula molecular  $C_{14}H_{12}O_3$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9). As demais atribuições da C-9 e sua análoga C-10 estão representadas na **Tabela A3** em APÊNDICES.



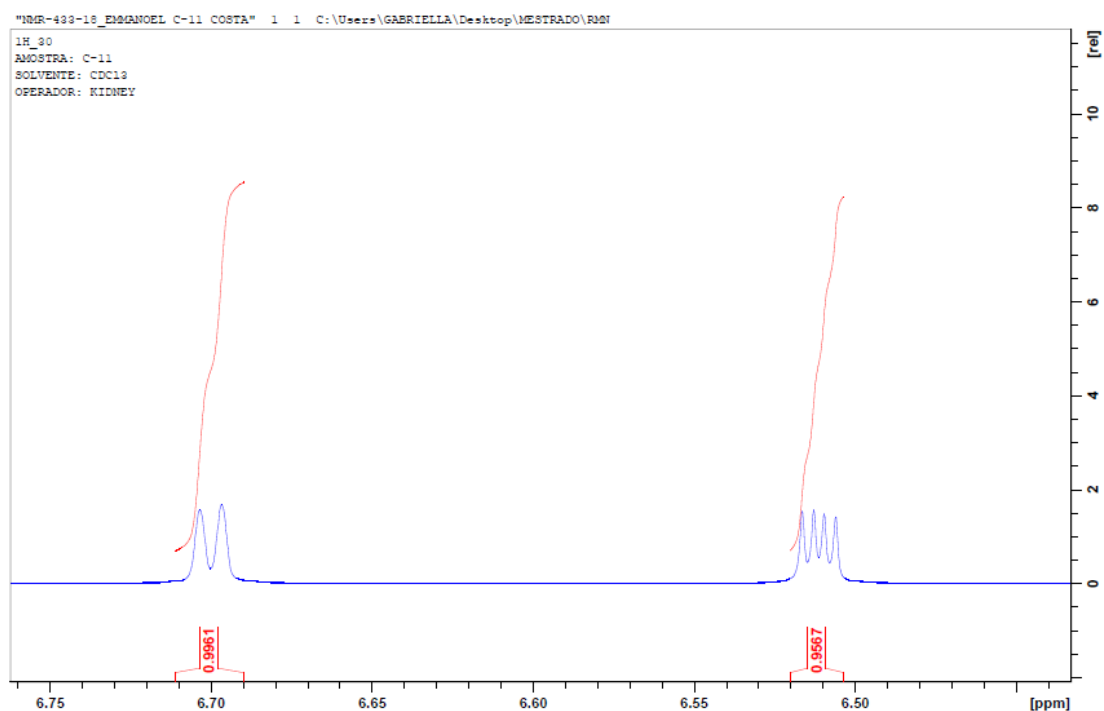
**Figura 119: Principais íons de fragmentação da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9) obtidos por espectrometria de massas.**



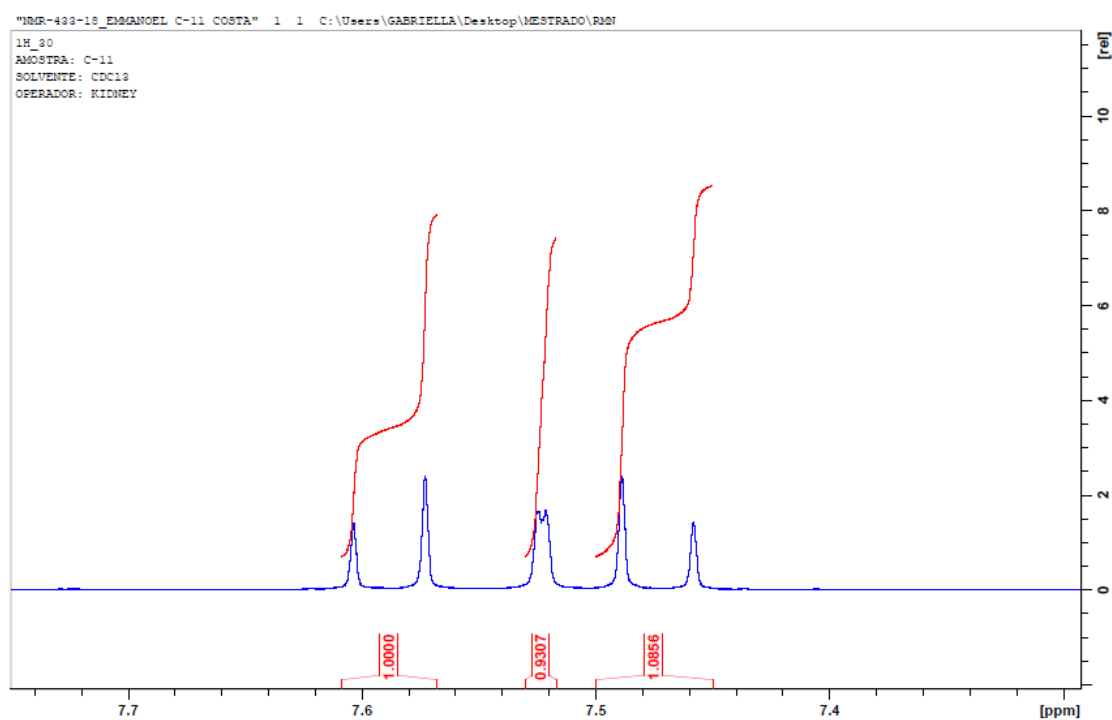
**Figura 120: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da *(E)*-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$**



**Figura 121: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da *(E)*-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$**

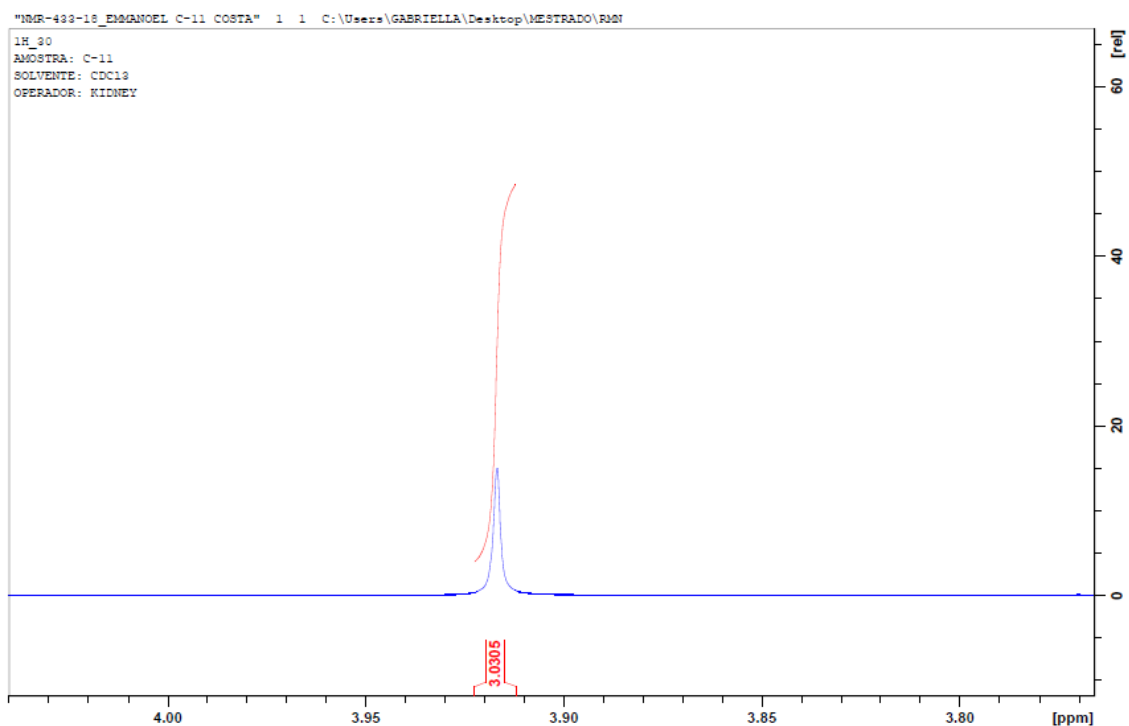


**Figura 122:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$ .

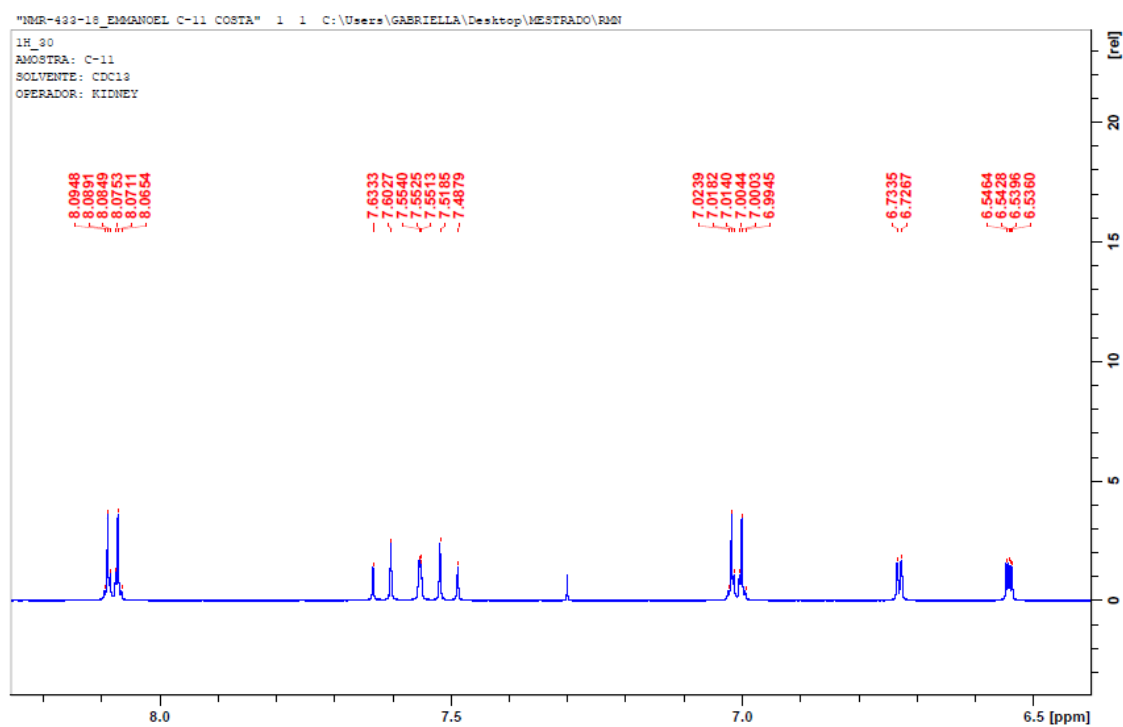


**Figura 123:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$ .





**Figura 124:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 125:** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$ .

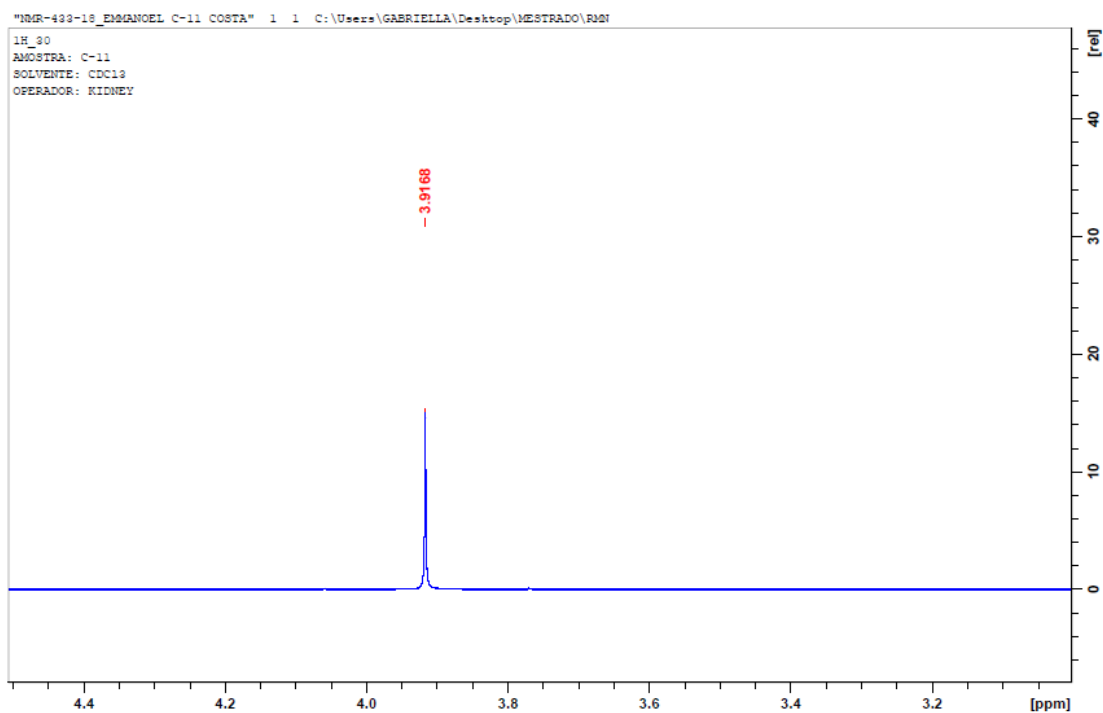


Figura 126: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$

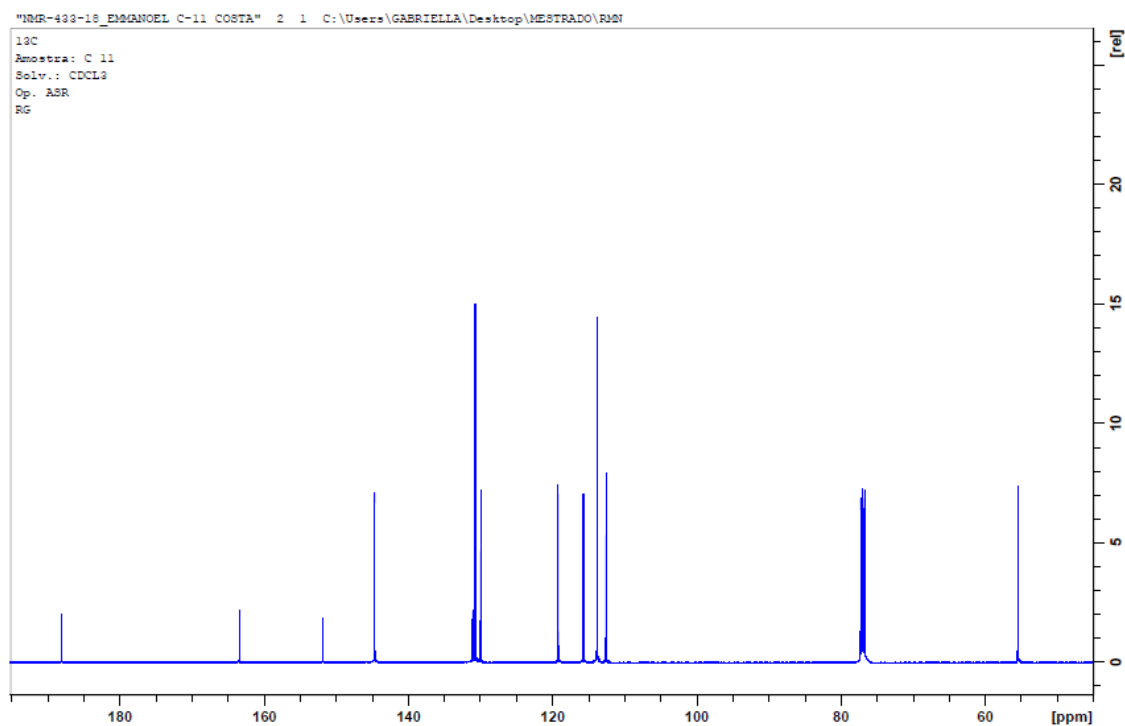


Figura 127: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$

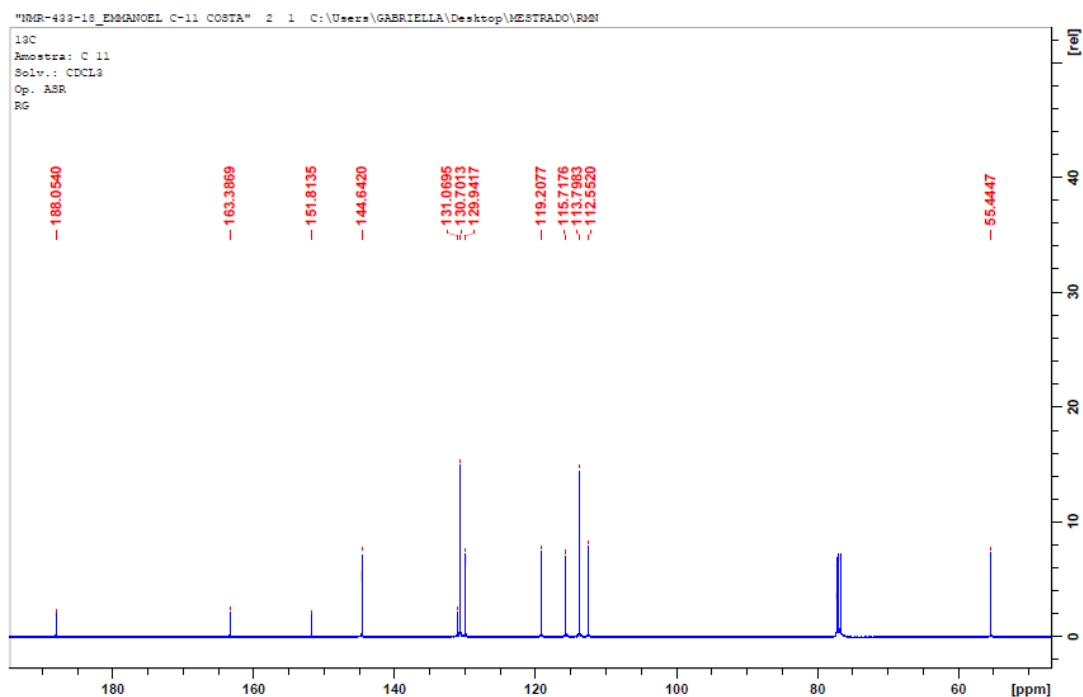


Figura 128: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$

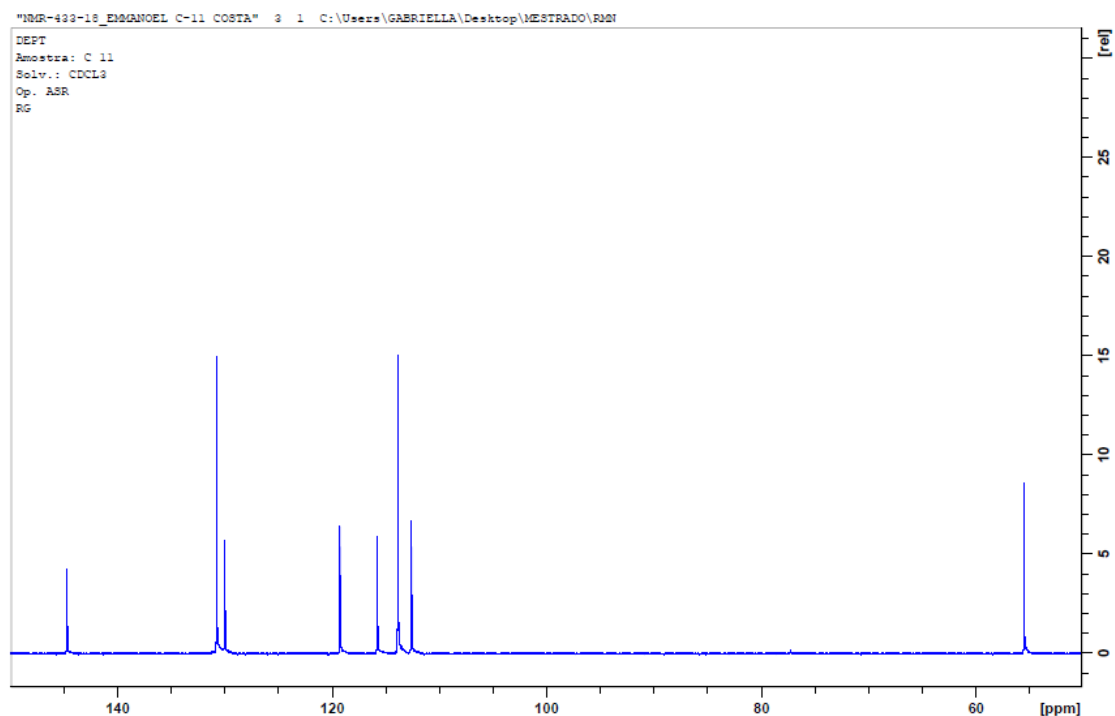
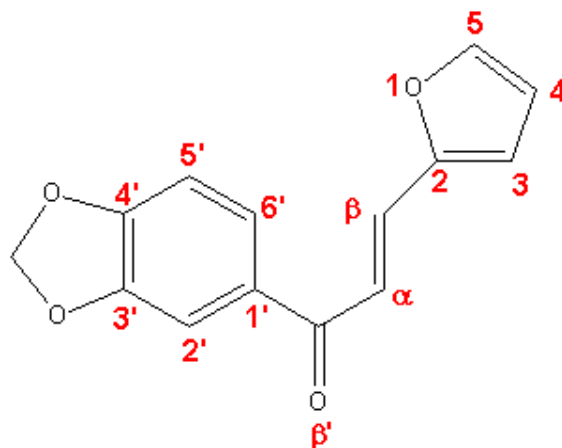


Figura 129: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) da (*E*)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-9) em  $\text{CDCl}_3$

### 5.3.0. Caracterização da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10)



O espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 130) indicou a presença de anel furano através do estiramento em  $1519\text{ cm}^{-1}$ , de alceno *trans* em  $\nu\text{ C=C } 1603\text{ cm}^{-1}$ , de carbonila conjugada em  $\nu\text{ C=O } 1651\text{ cm}^{-1}$  e do metilenodioxo em  $\nu\text{ C-O } 1247\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu\text{ C-O } 926\text{ cm}^{-1}$ .<sup>78</sup>

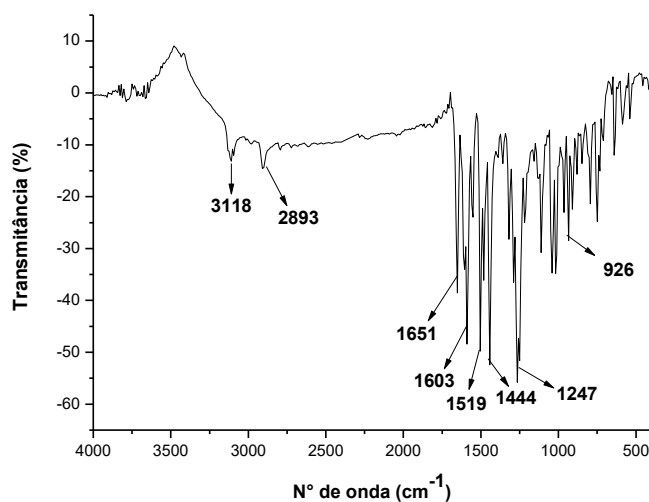
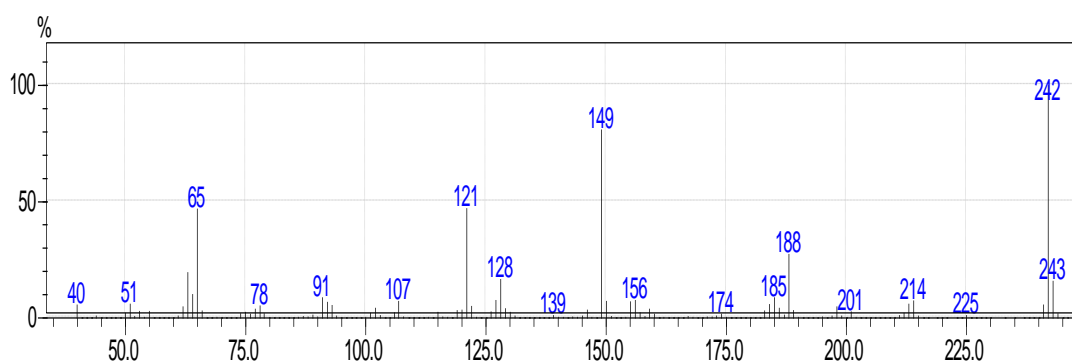
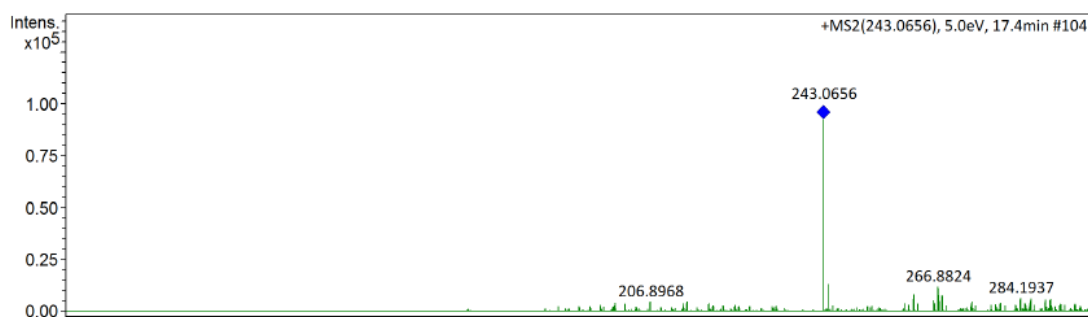


Figura 130: Espectro de Absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10)

As integrações do espectro de RMN  $^1\text{H}$  totalizaram 10 hidrogênios na molécula, enquanto os espectros de  $^{13}\text{C}$  e DEPT  $135^\circ$  identificaram 14 sinais de carbono. Esses dados associados ao íon molecular  $[\text{M}]^+ 242$  obtido no espectro de massas por impacto de elétrons (Figura 131) propõem a fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ . Esta fórmula foi confirmada pelo espectro de massas de alta resolução (Figura 132) com  $[\text{M}^{+1}] 243,0656$ .<sup>75-77</sup>

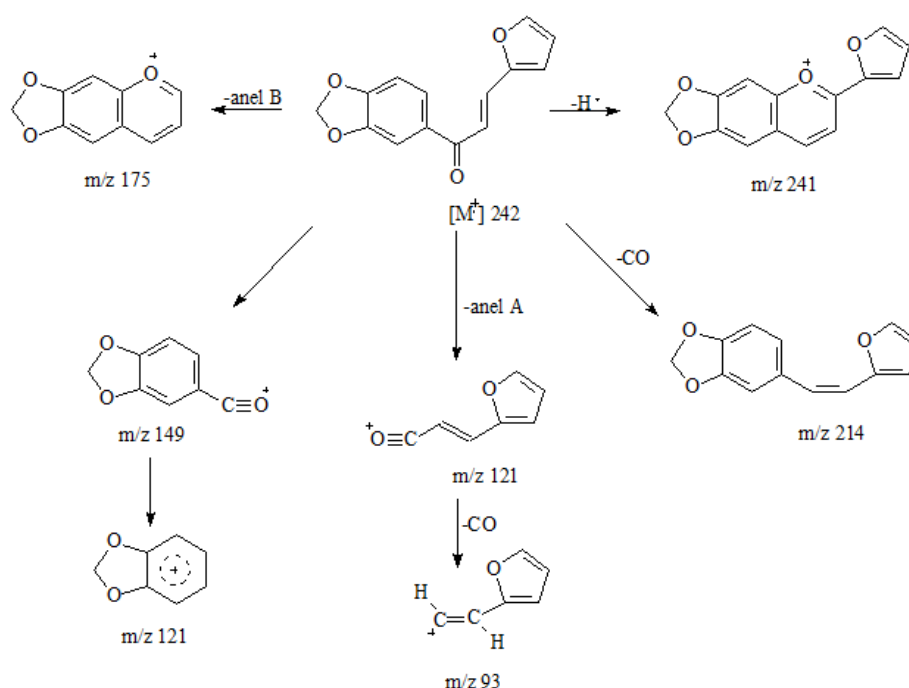


**Figura 131: Espectro de massas da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10)**

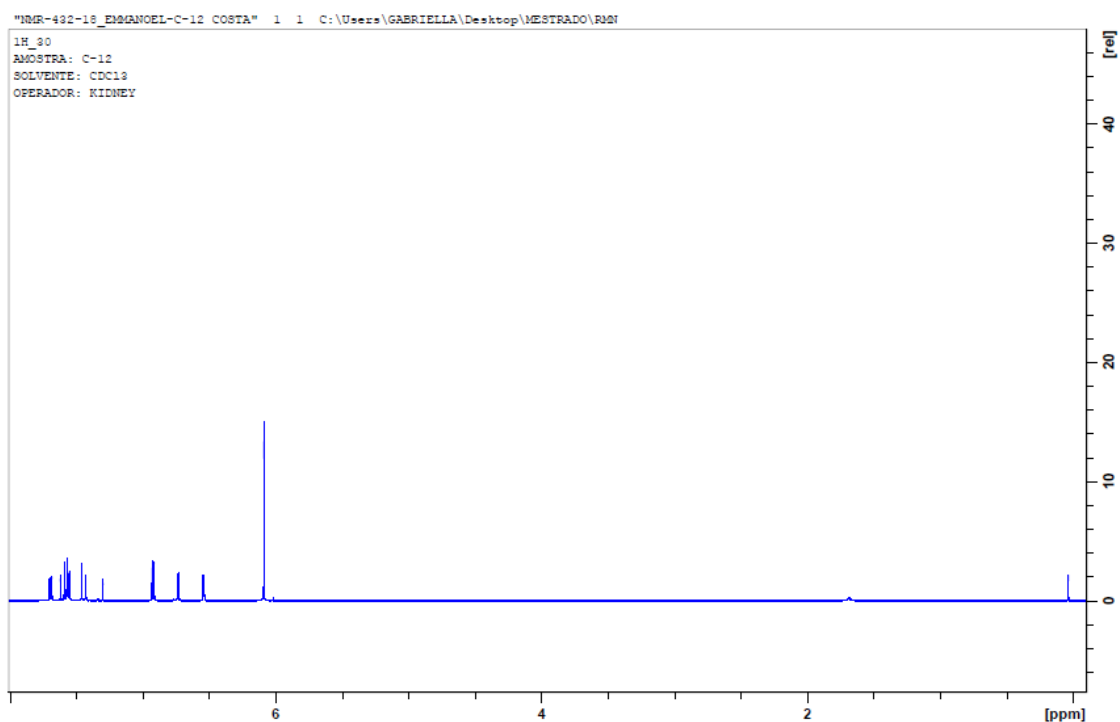


**Figura 132: Espectro de massas de alta resolução da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10)**

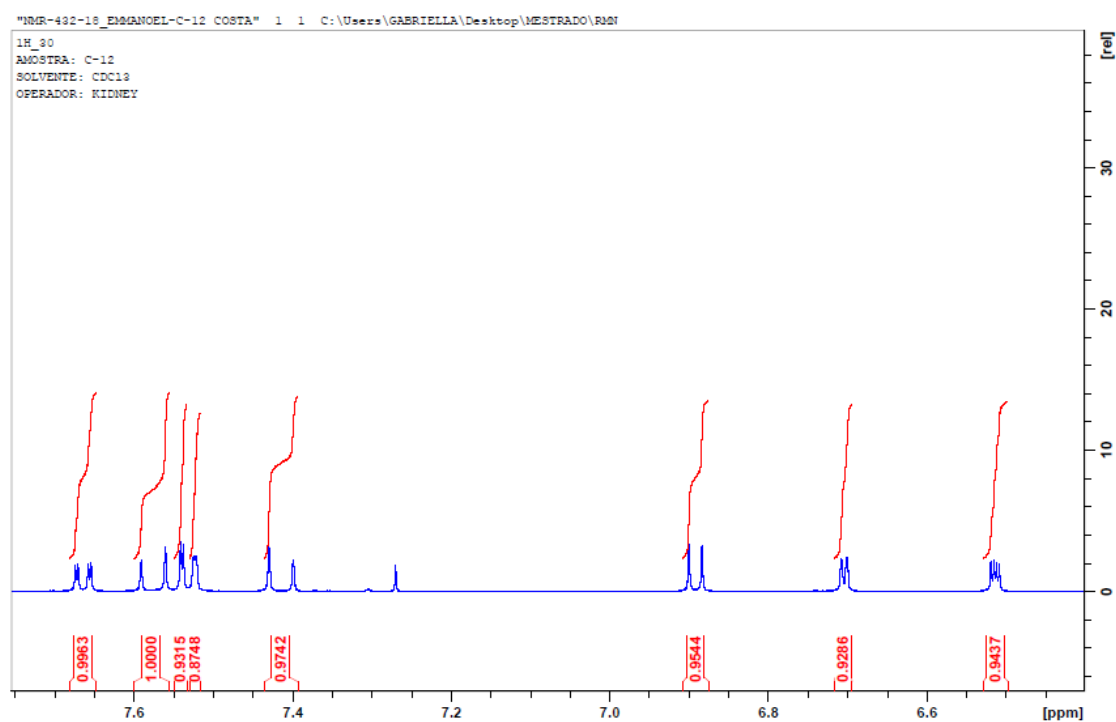
Os fragmentos de massas (Figura 133) em  $m/z$  149 e  $m/z$  121 indicam que o grupo metilenodioxi está ligado no anel A, enquanto os fragmentos em  $m/z$  121 e  $m/z$  93 indicam que o anel B é o anel furano. Esses fragmentos são confirmados pelos sinais de hidrogênio pertencentes à região de aromático entre 6,53-7,70  $ppm$  (Figuras 134 a 140), especificamente com os dupletos em 6,89  $ppm$  ( $J=8,15$  Hz) e 7,53  $ppm$  ( $J=1,70$  Hz) integrando para 1H cada e um duplo duplete em 7,66  $ppm$  ( $J= 8,21$  Hz e 1,75 Hz) integrando para 1H cada, característicos de anel aromático 1,3,4-trissubstituído, além dos sinais de anel furano em 6,70  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 2,4$  Hz), 6,51  $ppm$  ( $dd$ ;  $J= 3,50$  Hz e 1,80 Hz) e 7,52  $ppm$  ( $d$ ;  $J=2,01$  Hz) integrando para 1H cada, respectivamente. Além disso, o simpleto em 6,09  $ppm$  integrando pra 2H corrobora com os sinais de  $^{13}C$  e DEPT 135° (Figuras 141 a 143) em 101,8  $ppm$  e confirma a presença do metilenodioxi, enquanto os sinais de  $H_\alpha$  em 7,41  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,30$  Hz) e  $H_\beta$  em 7,57  $ppm$  ( $d$ ;  $J= 15,30$  Hz) em conjunto com os deslocamentos de  $C_\alpha$  em 119,0  $ppm$ , de  $C_\beta$  em 144,7  $ppm$  e de  $C=O$  em 187,6  $ppm$  nos espectros de  $^{13}C$  e DEPT 135° confirmam a presença do alceno *trans*, e da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada<sup>75-77,80</sup>. Diante das informações mencionadas e ausência de registros na literatura sobre esta substância, é possível afirmar que a chalcona (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10) é inédita.



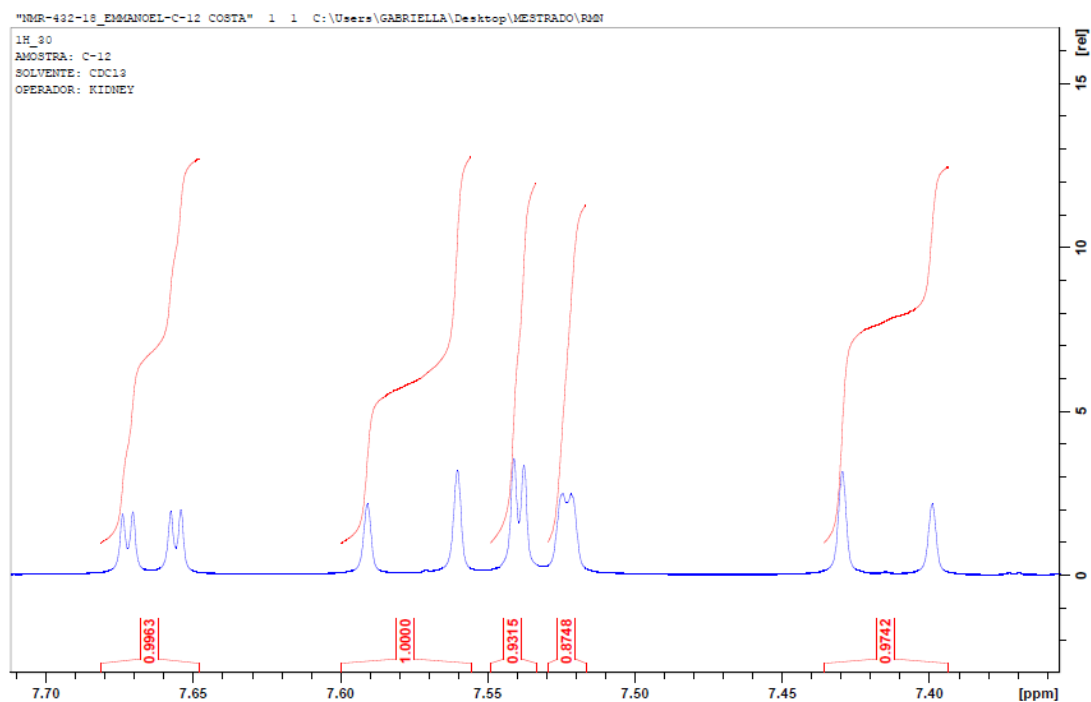
**Figura 133: Espectro de Absorção na região do infravermelho da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10)**



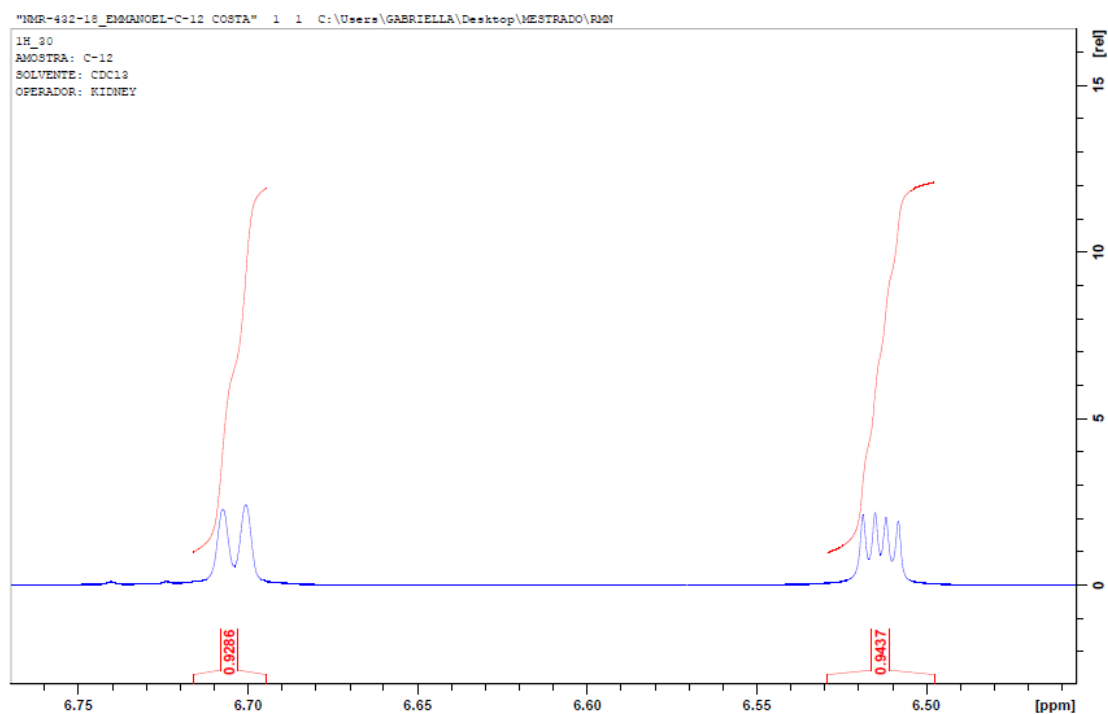
**Figura 134: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanyl)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$**



**Figura 135: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanyl)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$ .**



**Figura 136: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$**



**Figura 137: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$ .**



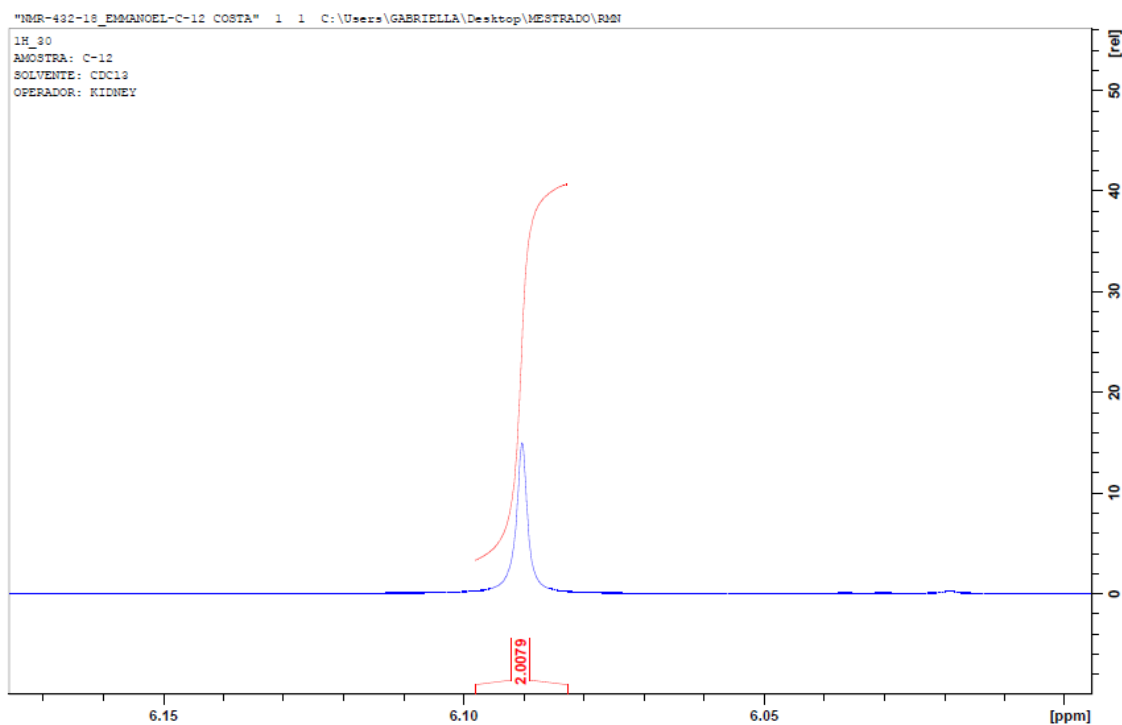


Figura 138: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$

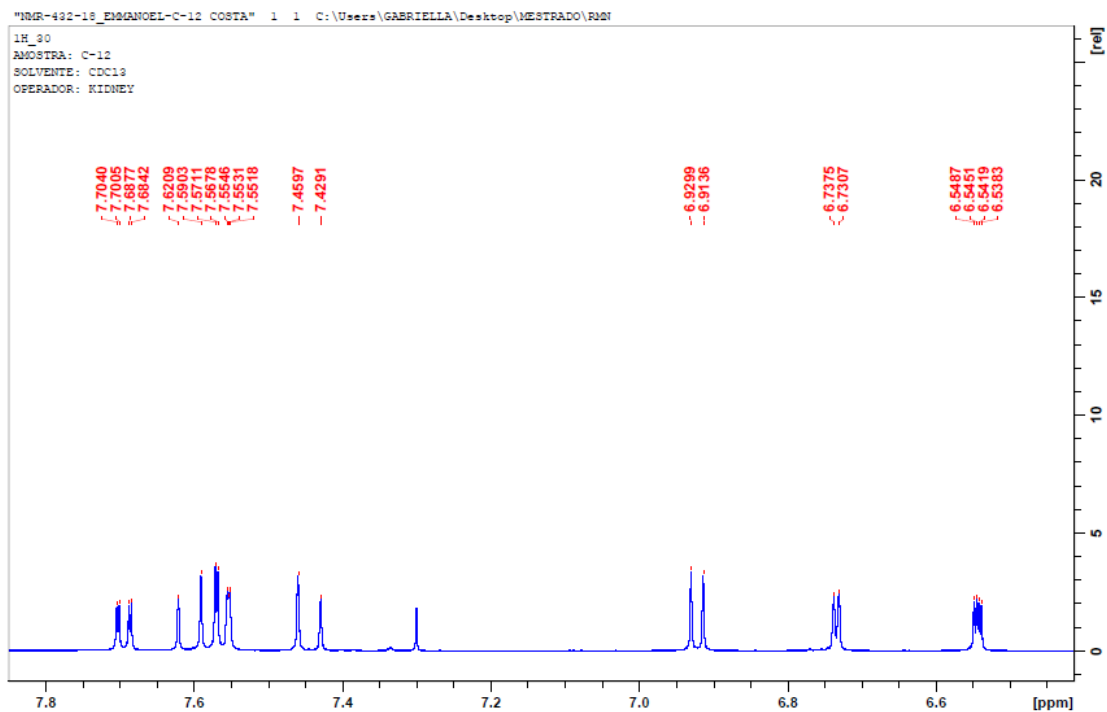
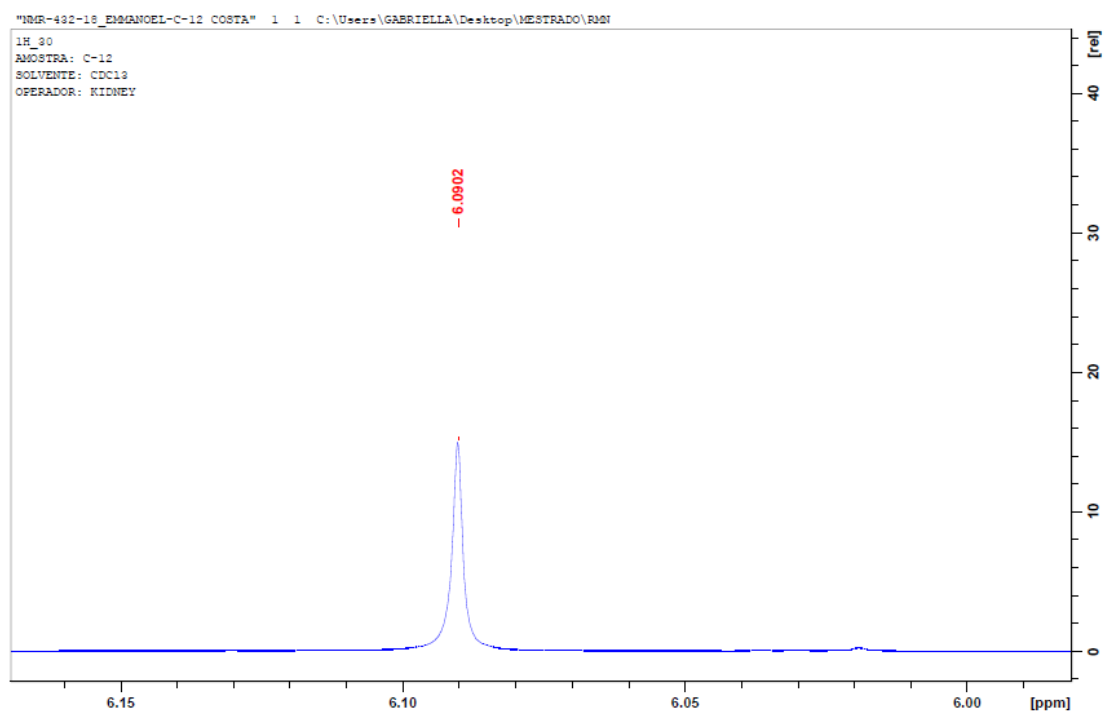
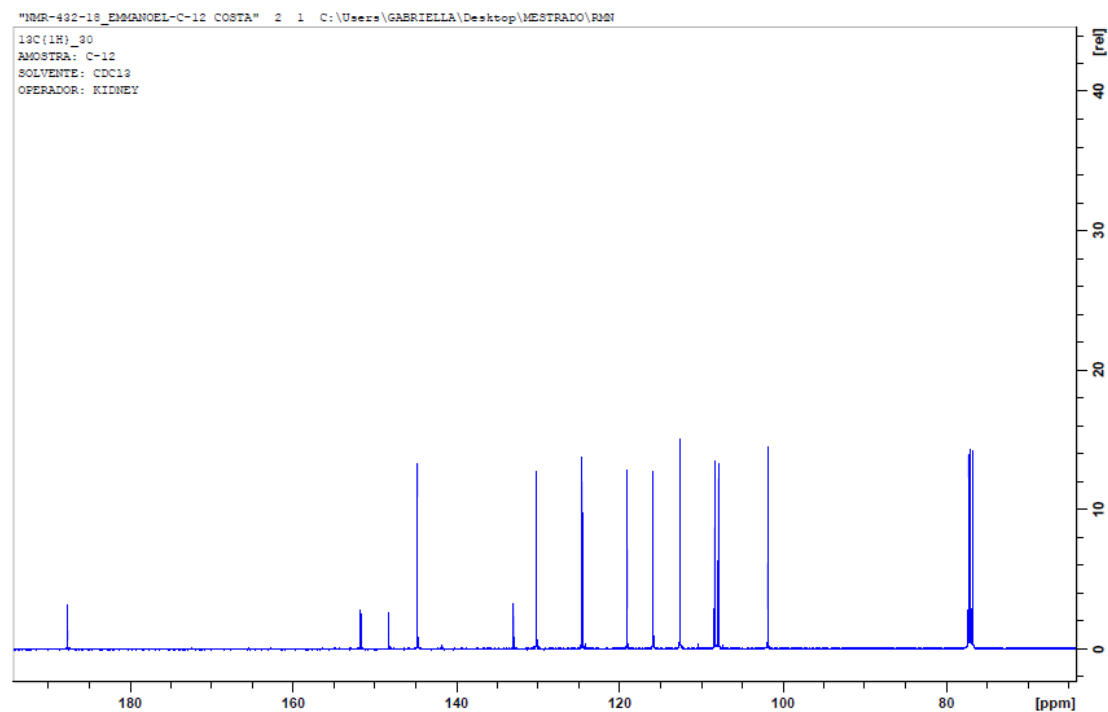


Figura 139: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furânil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 140: Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com integrações da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$**



**Figura 141: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanil)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$**

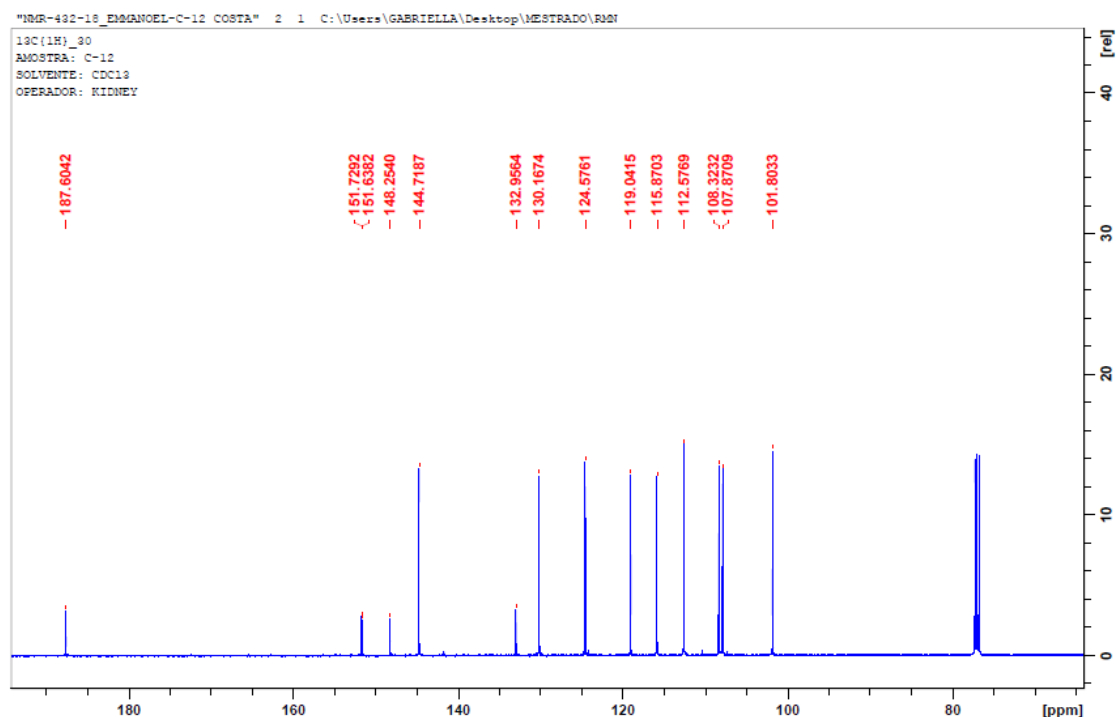


Figura 142: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com deslocamentos da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanyl)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$

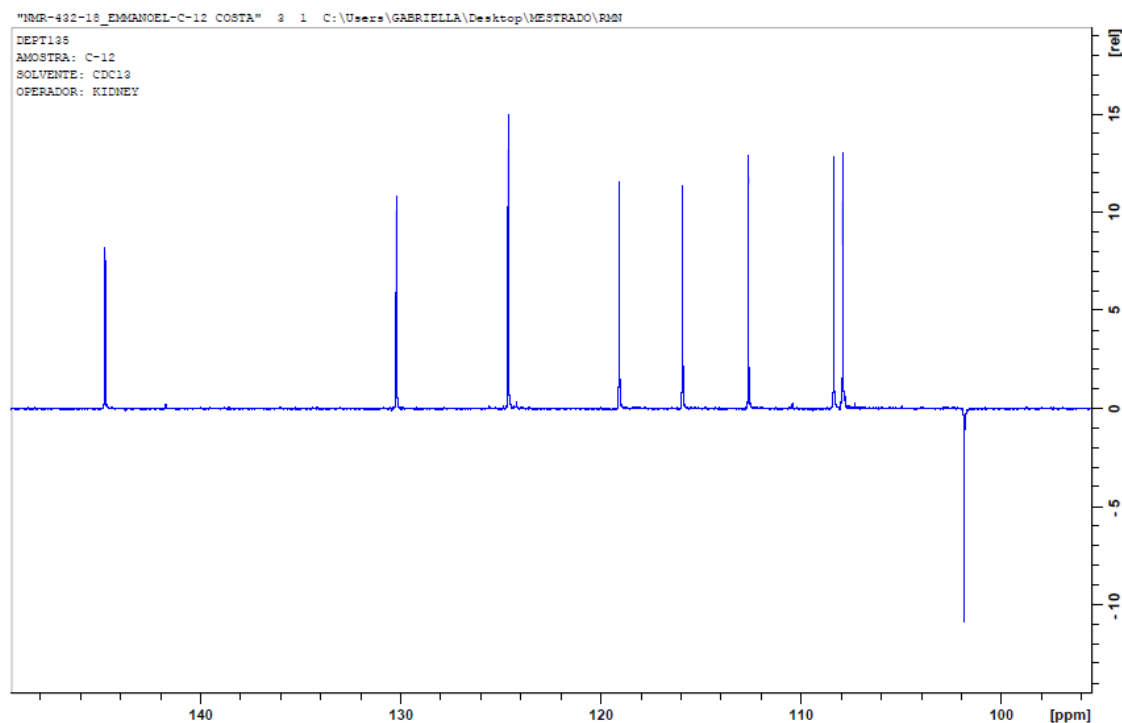


Figura 143: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DEPT  $135^\circ$ ) da (*E*)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(2-furanyl)-prop-2-en-1-ona (C-10) em  $\text{CDCl}_3$ .

### 5.3. Ensaios larvicidas sobre o *Aedes aegypti*

Baseado na taxa de mortalidade das larvas após 24h, foi determinada a concentração letal (CL<sub>50</sub>), expressa em ppm, para cada composto com intervalo de confiança de 95% em relação ao padrão temefós (Figura 144).

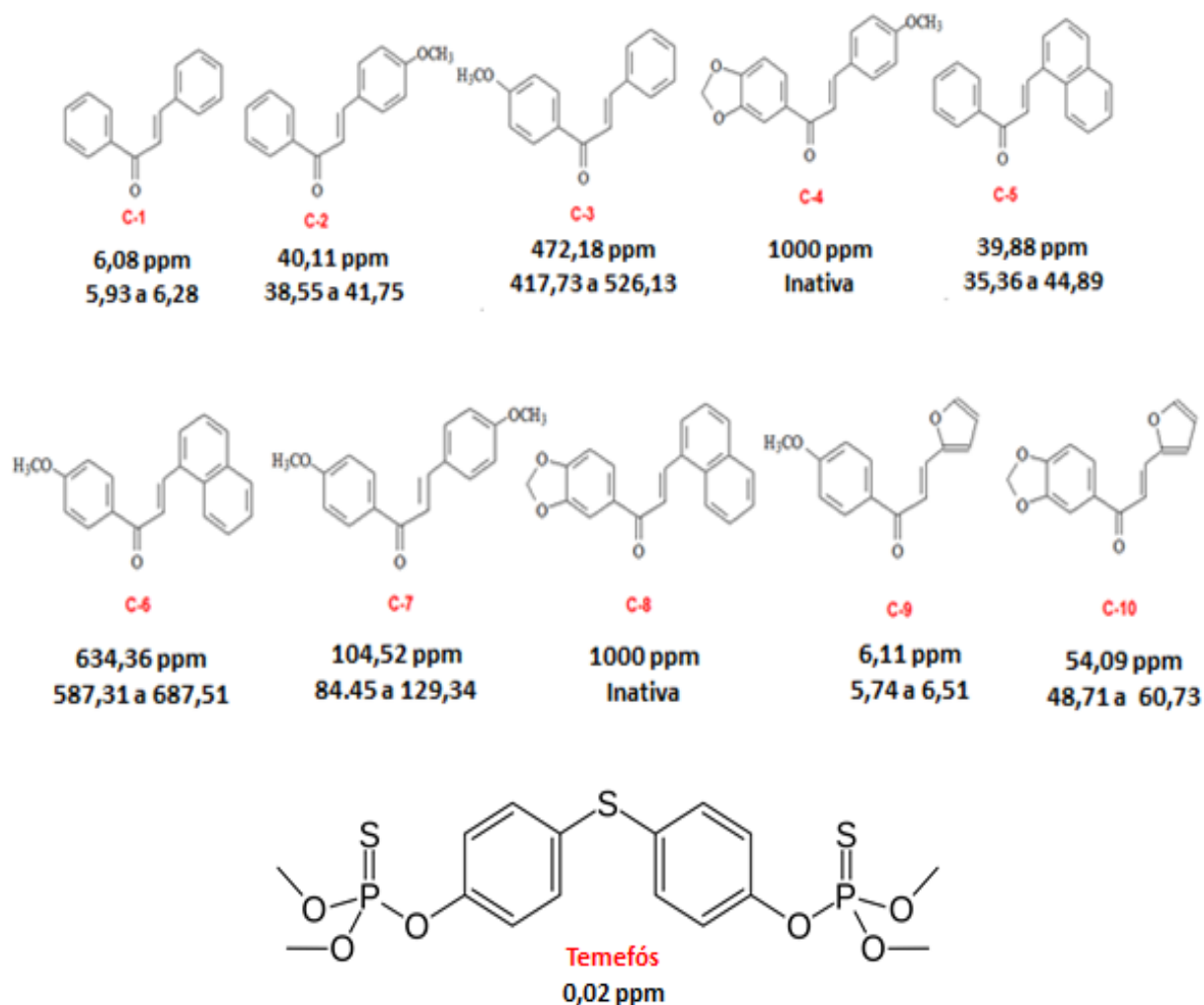


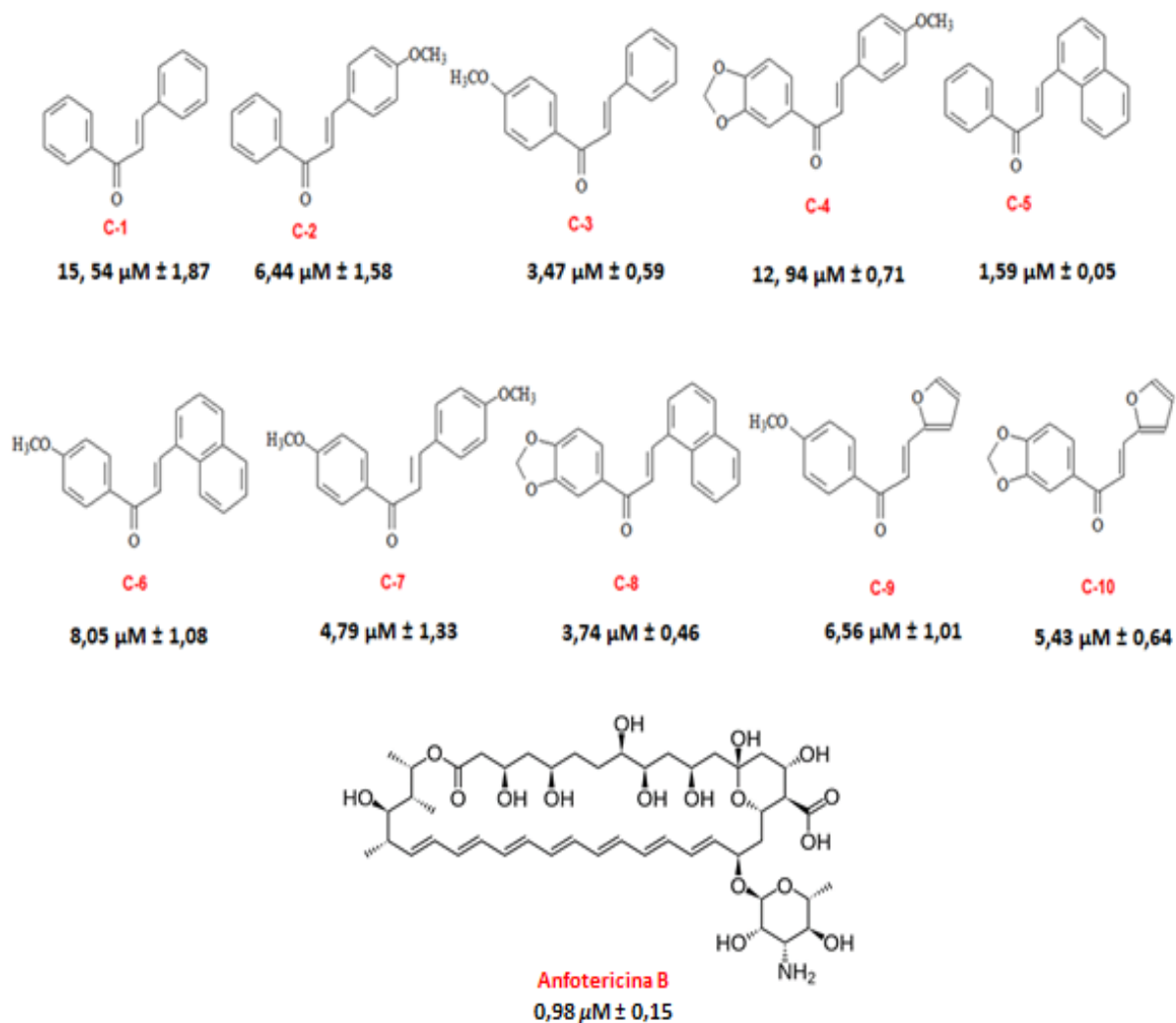
Figura 144: Atividade larvicida das chalconas C-1 a C-10 sobre o *Aedes aegypti*.

De acordo com os resultados expostos, duas das dez substâncias testadas foram inativas, indicando que a atividade larvícida está associada à troca do anel B e aos tipos de substituintes ligados aos anéis aromáticos ligados à enona. A ausência de substituintes nos anéis A e B ou a substituição do anel benzênico B pelo anel furano melhora a atividade entre as chalconas **C-1** e **C-9** com  $CL_{50}$  de 6,08 ppm e 6,11 ppm, respectivamente. Este efeito é minimizado após a substituição por um anel naftaleno na chalcona **C-5** com  $CL_{50}$  de 39,88 ppm. Além disso, a presença da metoxila no anel A diminui a atividade das chalconas **C-3** com  $CL_{50}$  de 472,18 ppm, **C-6** com  $CL_{50}$  de 634,86 ppm e **C-7** com  $CL_{50}$  de 104,52 ppm em relação à **C-2** que possui metoxila no anel B e  $CL_{50}$  de 40,11 ppm. A chalcona **C-10** que possui grupo metilenodioxí ligado ao anel A e  $CL_{50}$  de 54,09 ppm foi ativa em relação às suas análogas **C-4** e **C-8**, ambas inativas com  $CL_{50}$  de 1000 ppm em decorrência da substituição do anel furano B pelos anéis benzênico ou naftaleno, respectivamente.

Em comparação ao temefós (padrão), cuja  $CL_{50}$  é de 0,02 ppm e à ausência de trabalhos na literatura de chalconas sintéticas submetidas a ensaios larvicidas, sugere-se uma maior investigação destes compostos sobre o controle vetorial do *Aedes aegypti* através de novos substituintes, alterações dos anéis aromáticos ou modificações estruturais em busca de melhorias no efeito larvícida e, conseqüentemente, alcançar novos compostos derivados destes flavonoides que sejam mais potentes que o inseticida padrão.

#### 5.4. Ensaios parasitários em *Phytomonas serpens*

Após a exposição das células promastigotas de *P. serpens*, foi calculada a metade da concentração inibitória máxima (IC<sub>50</sub>) para cada composto, as quais foram expressas em  $\mu M$ , com seus respectivos desvios padrão. (Figura 145)



**Figura 145: Atividade antiprotozoária das chalconas C-1 a C-10 sobre *P. serpens***

Todas as chalconas foram ativas sobre as promastigotas de *P. serpens*, indicando, neste caso, que suas atividades estão associadas à presença de anéis aromáticos ligados à enona. Os valores de IC<sub>50</sub> dos compostos **C-1**, **C-2**, **C-3** e **C-7** variaram entre concentrações de 15,54 µM até 3,47µM, o que indica que a presença da metoxila nos anéis A e B de chalconas derivadas do anel benzênico melhoram a atividade, exceto na **C-4** com 12,94 µM.

Em comparação a estes efeitos, a **C-10** apresentou uma IC<sub>50</sub> de 5,43 µM, mostrando-se três vezes mais ativa que a **C-1**, comprovando que o anel benzênico 1,3,4-trissubstituído pelo grupo metilenodioxí e a presença do anel furano B melhora a atividade em relação à chalconas com anéis benzênicos monossusstituídos. Contudo, a presença da metoxila no anel A da sua análoga, a **C-9**, não acarretou numa diferença significativa da atividade.

Por outro lado, a substituição do anel benzênico B da **C-1** por um anel naftaleno na **C-5** com IC<sub>50</sub> de 1,59 µM, constatou um aumento considerável na atividade e melhor eficiência em relação à anfotericina (padrão), cujo IC<sub>50</sub> é de 0,98 µM. Neste caso, a inserção da metoxila ou do grupo metilenodioxí no anel A, diminui a atividade das análogas **C-6** com IC<sub>50</sub> de 8,05 µM e **C-8** com IC<sub>50</sub> de 3,74 µM.

## 5.5. Ensaios microbiológicos

Após a exposição dos fungos *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* e *Cryptococcus neoformans* e da bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina sobre as substâncias em estudo, foram calculadas suas respectivas concentrações mínimas inibitórias (MIC) (Tabela 2).



Tabela 2: Atividade bactericida e antifúngica das chalconas C-1 a C-9

COMPOSTO	NOMENCLATURA	FÓRMULA MOLECULAR	SARM (µg/mL)	<i>Candida albicans</i> (µg/mL)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (µg/mL)	<i>Trichophyton rubrum</i> (µg/mL)
C-1	(E)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O	250	7,8	0,48	1,95
C-2	(E)-1-fenil-3-(4-metoxifenil) prop-2-en-1-ona	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	-	-	1,95	3,9
C-3	(E)-1-(4-metoxifenil)-3-fenil prop-2-en-1-ona	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	-	-	-	3,9
C-4	(E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	-	-	1,95	-
C-5	(E)-1-fenil-3-α-naftilprop-2-en-1-ona	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> O	-	-	-	3,9
C-6	(E)-1-(4-metoxifenil)-3-α-naftilprop-2-en-1-ona	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	-	-	3,9	-
C-7	(E)-1,3-Bis-(4-metoxifenil)-prop-2-en-1-ona	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	-	-	-	1,95
C-8	(E)-1-(benzo[d]-[1,3]dioxol-6-il)-3-α-naftilprop-2-en-1-ona	C <sub>20</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	-	-	7,8	-
C-9	(E)-1-(4-metoxifenil)-3-(2-furanil)-propen-1-ona	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	-	31,5	7,8	1,95

Das dez substâncias submetidas aos microorganismos mencionados, apenas a chalcona **C-1** com MIC de 250 µg/mL foi ativa contra *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (SARM), indicando que a substituição do anel benzênico B por anéis naftaleno ou furano e a inserção dos grupos metoxila e metilenodioxi nos anéis A e B causa a inatividade dos demais compostos sob esta bactéria. Contudo, as mesmas substâncias foram ativas quando submetidas aos ensaios fungicidas. A chalcona **C-1** com MIC de 0.48 µg/mL mostrou-se mais ativa contra *Cryptococcus neoformans* em relação aos demais fungos. A substituição do anel benzênico B da **C-1** por um anel naftaleno diminui a atividade em relação à chalcona **C-5** com MIC de 3,9 µg/mL contra o *Trichophyton rubrum*. Além disso, a presença da metoxila no anel B diminui a atividade da **C-2** com MIC de 1,95 µg/mL contra o mesmo fungo. Entretanto, a presença da metoxila nos anéis A e B e do grupo metilenodioxi no anel A não provocou mudanças na atividade da **C-2** contra *Trichophyton rubrum* e *Cryptococcus neoformans*, quando comparada às suas análogas, as chalconas **C-3** com MIC de 3,9 µg/mL e **C-4** com MIC de 1,95 µg/mL, respectivamente. Em contrapartida, a troca do anel B da chalcona **C-7** pelo anel furano na **C-9** não acarretou em alterações na atividade contra *Trichophyton rubrum*. A chalcona **C-6** com MIC de 3,9 µg/mL foi ativa contra *Cryptococcus neoformans*, enquanto a **C-9** foi ativa com e MIC de 7,8 µg/mL contra o mesmo fungo. A chalcona **C-10** está sendo submetida aos ensaios microbiológicos, portanto, não há resultados desta substância frente aos microorganismos testados.

## 6.0. CONCLUSÃO

Foram sintetizadas e caracterizadas as dez chalconas propostas, sendo uma delas inédita, através da reação de condensação aldólica cruzada entre derivados da acetofenona e diferentes aldeídos aromáticos. A análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas CG-EM e espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) confirmou as fórmulas moleculares de todos os compostos, enquanto a determinação do ponto de fusão contribuiu para estipular a pureza dos mesmos. As espectroscopias de absorção na região do infravermelho (FTIR) e de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) confirmaram os produtos das sínteses, onde foi possível identificar as principais semelhanças e diferenças de cada molécula, além do tipo de substituição nos anéis aromáticos.

O ensaio larvicida sobre o *Aedes aegypti* indicou que as chalconas **C-1** com  $\text{CL}_{50}$  de 6,08 ppm, **C-2** com  $\text{CL}_{50}$  de 40,11 ppm, **C-5** com  $\text{CL}_{50}$  39,88 ppm, **C-7** com  $\text{CL}_{50}$  de 104,52 ppm, **C-9** com  $\text{CL}_{50}$  de 6,11 ppm e **C-10** com  $\text{CL}_{50}$  de 54,09 ppm foram mais ativas em relação às chalconas **C-6** e **C-3** com  $\text{CL}_{50}$  de 634,86 ppm e 472,18 ppm, enquanto a **C-4** e a **C-8** foram inativas com  $\text{CL}_{50}$  de 1000 ppm.

No ensaio em promastigotas de *Phytomonas serpens* a **C-5** mostrou-se mais ativa em relação às demais com  $\text{IC}_{50}$  de 1,59  $\mu\text{M}$  e eficiente em relação à Anfotericina B com a  $\text{IC}_{50}$  de 0,98  $\mu\text{M}$ , seguida das chalconas **C-3** com  $\text{IC}_{50}$  de 3,47  $\mu\text{M}$ , **C-8** com  $\text{IC}_{50}$  de 3,74  $\mu\text{M}$ , **C-7** com  $\text{IC}_{50}$  de 4,79  $\mu\text{M}$ , **C-10** com  $\text{IC}_{50}$  de 5,43  $\mu\text{M}$ , **C-6** com  $\text{IC}_{50}$  de 8,05  $\mu\text{M}$ , **C-4** com  $\text{IC}_{50}$  de 12,94  $\mu\text{M}$  e **C-1** com  $\text{IC}_{50}$  de 15,54  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

Nos ensaios microbiológicos, a **C-1** foi a única ativa sobre SARM com MIC de 250  $\mu\text{g/mL}$  e mais ativa tanto sobre *Cryptococcus neoformans* com MIC de 0,48  $\mu\text{g/mL}$  em relação às chalconas **C-8** e **C-9**, ambas com MIC de 7,8  $\mu\text{g/mL}$ , à **C-6** com MIC de 3,9  $\mu\text{g/mL}$  e **C-2** e **C-4**, ambas com MIC de 1,95  $\mu\text{g/mL}$ , quanto à *Candida albicans* com MIC de 7,8  $\mu\text{g/mL}$  em relação à **C-9** com MIC de 31,5  $\mu\text{g/mL}$ . Além disso, apresentou atividade similar às **C-7** e **C-9** com MIC de 1,95  $\mu\text{g/mL}$  sobre *Trichophyton rubrum*.

## 7.0. REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas**; Relatório técnico; p. 1-184, 2012.
2. [http://pre.univesp.br/doencas-tropicais-negligenciadas-nas-americas#.WIVPT\\_mnHIU](http://pre.univesp.br/doencas-tropicais-negligenciadas-nas-americas#.WIVPT_mnHIU), Acesso em 5 de janeiro de 2018.
3. Lindoso, J; A; L, Lindoso, A; A; B; P. **Neglected Tropical Diseases in Brazil**. Rev. Inst. Med. trop. V.51, p. 247-253, 2009.
4. Hotez, P; T, Fujiwara, R; T. **Brazil's neglected tropical diseases: an overview and a report card**. Microbes and Infection. V.16, nº 5, p. 601-606, 2014.
5. <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em 10 de janeiro de 2018.
6. Lima, L. M. **Química medicinal moderna: Desafios e contribuição Brasileira**. Química Nova, V. 30, nº 6, p. 1456-1458, 2007.
7. Braga, R; C. **Estratégias Integradas em Química Medicinal para a identificação de novos compostos bioativos contra *Leishmania infantum***. Tese de doutorado, Universidade Federal de Goiás, Outubro de 2015.
8. Verma, N.; Shukla, S. **Impact of various factors responsible for fluctuation in plant secondary metabolites**. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. V.2, p. 105–113, 2015.

9. Newman, D. J.; Cragg, G. M. **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014**. Journal of Natural Products. V. 79, p.629-661, 2016.
10. Berlinck, R.G.S.; Borges B; W; S; Scottic, M; T; Vieira, P; C. **A química de produtos naturais do Brasil do século XXI**. Química Nova. V. 40, nº 6, p. 706-710, 2017.
11. Navaratnam, K; Alfirevic, Z; Pirmohamed, M; Alfirevic, A. **How important is aspirin adherence when evaluating effectiveness of low-dose aspirin?** European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. V. 219, p. 1-9, 2017.
12. Ghadari, R; Alavi, F. S; Zahedi, M. **Evaluation of the effect of the chiral centers of Taxol on binding to  $\beta$ -tubulin: A docking and molecular dynamics simulation study**. Computational Biology and Chemistry. V. 56, p. 33-40, 2015.
13. Amaral, P.D.A; Neves, G; Farias, F; Eifler-Lima; V. L. **Química combinatória: moderna ferramenta para obtenção de candidatos a protótipos de novos fármacos**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. V. 39, nº 4, p. 1-13, 2003.
14. Merzenich, G; S; U. **Combination screening of synthetic drugs and plant derived natural products-Potential and challenges for drug development**. Synergy. V. 1, p. 59-69, 2014.
15. Ou-Yang, S.S; Lu, J. Y; Kong, X. Q; Liang, Z. J; Luo, C; Jiang, H. **Computational drug Discovery**. Acta Pharmacologica Sinica. V. 33, p. 1131-1140, 2012.
16. Evaluate Pharma. **World preview 2016, outlook to 2022**. 9º edição, Setembro de 2016.

17. Montanari, C. A. **A química medicinal na próxima década.** Química Nova. V. 23, nº 1, p. 134-137, 2000.
18. Ferreira, R. S; Oliva, G; Andricopulo, A. D. **Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos.** Química Nova. V.34, nº 10, p. 1770-1778, 2011.
19. Kitchen, D, B; Decornez, H; Furr, J, R; Bajorath, J. **Docking and scoring in virtual screening for drug Discovery: Methods and applications.** Nature Reviews Drug Discovery. V. 3, p. 935-949, 2004.
20. Liao, C; Sitzmann, M; Pugliese, A; Nicklaus, M. C. **Software and resources for computational medicinal chemistry.** Future medicinal chemistry. V. 3, nº 8, p. 1057-1085, 2011.
21. Erlanson, D. A; Fesik, S. W; Hubbard, R. E; Jahnke, W; Jhoti, H. **Twenty years on: the impact of fragments on drug Discovery.** Nature Reviews Drug Discovery. V. 15, nº. 9, p. 605-619, 2016.
22. Csermely, P; Korcsmáros, T; Kiss, H. J. M; London, G; Nussinov, R. **Structure and dynamics of molecular networks: A novel paradigm of drug Discovery a comprehensive review.** Pharmacology & Therapeutics. V. 138, nº. 3, p. 333-408, 2013.
23. Guido, R. V. C; Andricopulo, A. D; Oliva, G. **Drug design, biotechnology and medicinal chemistry: applications to infectious diseases.** Estudos Avançados. V. 24, nº 70, p. 81-98, 2010.
24. Zara, A; L; S; A; Santos, S; M; Oliveira, E; S; F, Carvalho; R; G; Coelho, G; E. **Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão.** Epidemiol. Serv. Saúde. V. 25, nº 2, p. 391-404, 2016.

25. Fujiwara, G; M; Annies, V; Oliveira, C; F; Lara, R; A; Gabriel, M; M; Betim, F; C; M; Nadal, J; M; Farago, P; V; Dias, J; F; G; Miguel, O; G; Miguel, M; D; Marques, F; A; Zanin, S; M; W. **Evaluation of larvicidal activity and ecotoxicity of linalool, methyl cinnamate and methyl cinnamate/linalool in combination against *Aedes aegypti***. Ecotoxicology and Environmental Safety. V. 139, p. 238–244, 2017.
26. Júnior, E; F; S; Leoncini, G; O; Rodrigues, E; E; S; Aquino, T; M; Júnior, J; X; A. **The medicinal chemistry of Chikungunya vírus**. Bioorganic & Medicinal Chemistry. V. 25, p. 4219–4244, 2017.
27. Silva, J; W; P; Nascimento V; A; Belchior, H; C; M; Almeida, J; F; Pessoa, F; A; C; Naveca, F; G; Velásquez, C; M; R. **First evidence of Zika vírus venereal transmission in *Aedes aegypti* mosquitos**. Mem.Inst Oswaldo Cruz, V. 113, nº 1, p. 56-61, 2018.
28. Silva, F. C; Barros, F. M. C; Prophiro, J. S; Silva, O. S; Pereira, T. N; Bordignon, S. A, L; Eifler-Lima, V. L; Poser, G. L. V. **Larvicidal activity of lipophilic extract of *Hypericum carinatum* (Clusiaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and benzophenones determination**. V. 112, p. 2367-2371, 2013.
29. Júnior, K; A; L; R. **Produtos utilizados no controle do mosquito *Aedes aegypti* L. (DIPTERA: CULICIDAE)**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Alagoas, Novembro de 2007.
30. Soares, T; S; Gonzalez, B; L; R; Torquato, R; J; S; Lemos, F; J; A; Silva, A; L; C; Guimarães, M; L; C; Tanaka, A; S. **Functional characterization of a serine protease inhibitor modulated in the infection of the *Aedes aegypti* with dengue virus**. Biochimie, V. 144, p. 160-168, 2018.
31. <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42237-combate-ao-mosquito>. Acesso em 9 de Janeiro de 2018.

32. Saavedra, L; M; Romanelli, G; P; Roza, C; E; Duchowicz; P, R. **The quantitative structure-insecticidal activity relationships from plant derived compounds against chikungunya and zika *Aedes aegypti* (Diptera:Culicidae) vector.** Science of the Total Environment, V. 610-611, p. 937-943, 2018.
33. Vançan, S; I; S. ***Phytomonas Serpens*: Caracterização da Piruvato/IndolPiruvato Descaboxilase e funcionalidade da Auxina produzida.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
34. Oliveira, S; S; C; Gonçalves, D; S; Gomes, A; S; G; Gonçalves, I; C; Seabra, S; H; Barreto, R; F; M; Lopes, A; H; C; S; Levy, C; M; D; Santos, A; L; S; Branquinha, M; H. **Susceptibility of *Phytomonas serpens* to calpain inhibitors in vitro: interference on the proliferation, ultrastructure, cysteine peptidase expression and interaction with the invertebrate host.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol. 112, p. 31-43, 2017.
35. Medina, J; M; Rodrigues, J; C; F; Moreira, O; C; Atella, G; Souza, W; Barrabin, H. **Mechanisms of growth inhibition of *Phytomonas serpens* by the alkaloids tomatine and tomatidine.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Vol. 110, p. 48-55, 2015.
36. Elias, C; G; R. **Expressão de moléculas similares à Cruzipaina em *Phytomonas serpens*.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
37. Zanetti, A; S. **Diversidade, Relações filogenéticas e Taxonomia de *Phytomonas serpens*.** Dissertação de mestrado. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2015.
38. Vieira, B; A; H; Prado, J; S; M; Nechet, K; L; Morandi, M; A; B; Bettiol, W. **Defensivos agrícolas Naturais: Uso e Perspectivas.** EMBRAPA, 2016.



39. Souza, T; S. **Interação entre *Staphylococcus aureus* RESISTENTE À METICILINA (MRSA) E *Acanthamoeba polyphaga***. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.
40. Ribeiro, I; F; Silva, S; F; R; Silva, S; L; Ribeiro, T; R; Rocha, M; M; N; P; Stolp, A; M; V. **Identificação de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina em estudantes universitários**. Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada, Vol. 35, p. 301-304, 2014.
41. Simard, F., Gauthier, C., Legault, J., Lavoie, S., Mshvildadze, V, & Pichette, A. **Structure elucidation of anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) flavonoids from balsam poplar buds**. Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 24, p. 4188-4198, 2016.
42. Osório, T; M; Monache, F; D; Chiaradia; L; D; Mascarello, A; Stumpf, T; R; Zanetti, C; R; Silveira, D; B; Barardi, C; R; M; Smânia, E; F; A; Viancelli, A; Garcia, L; A; T; Yunes, R; A; Nunes, R; J; Júnior, A; S. **Antibacterial activity of chalcones, hydrazones and oxadiazoles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 22, p. 225–230, 2012.
43. Tozzo, A; B; Grazziotin, N; A. **Candidíase Vulvovaginal**. Perspectiva Erechim, Vol. 36, p.53-62, 2012.
44. Nobile, C; J; Johnson; A; D. ***Candida albicans* Biofilms and Human Disease**. Annual Review of Microbiology, Vol. 69, p. 71-92, 2015.
45. Holanda, A; A; R; Fernandes, A; C; S; Bezerra, C; M; Ferreira, M; A; F; Holanda, M; R; R; Holanda, J; C; P; Milan, E; P. **Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Vol. 29, p. 3-9, 2007.

46. Hagen, F; Khayhan, K; Theelen, B; Kolecka, A; Polacheck, I; Sionov, E; Falk, R; Parnmen, S; Thorsten Lumbsch, H., Boekhout, T. **Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex.** Fungal Genetics and Biology, Vol. 78, p. 16-48, 2015.
47. Barboza, L; S. **Estudo Microbiológico: Amostragem de *Cryptococcus* sp. em São José do Rio Preto/SP.** Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto, 2011.
48. Gentil, F; A; Dias, D; T; Pacheco, D; F; Luz, E; A; Costa, L; G; F; S; Brum, R; M; O. **Criptococose: Um relato de caso.** Acta Biomedica Brasiliensia, Vol. 7, p. 102-108, 2016.
49. Santos, M; L; Magalhães, C; F; Rosa, M; B; Santos, D; A; Brasileiro, B; G; Carvalho, L; M; Silva, M; B; Zani, C; L; Siqueira, E; P; Peres, R; L; Andrade, A; A. **Antifungal activity of extracts from *Piper aduncum* leaves prepared by different solvents and extraction techniques against dermatophytes *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton interdigitale*.** Brazilian Journal of Microbiology, Vol. 44, p. 1275-1278, 2013.
50. Silveira, H; C; S. **A capacidade de infecção do dermatófito *Trichophyton rubrum* está correlacionada com a sinalização do pH extracelular.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.
51. Digby, S; S; W; Hald, M; Arendrup, M; C; Hjorth, S; V; Kofoed, K. **Darier Disease Complicated by Terbinafine-resistant *Trichophyton rubrum*: A Case Report.** Acta. Derm. Venereol, Vol 97, p. 139–140, 2017.
52. Spagnuolo, C; Moccia, S; Russo, G; L. **Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders.** European Journal of Medicinal Chemistry, p. 1-11, 2017.

53. Wang, T; Y; Li, Q; Bi, K; S. **Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate.** Asian journal of pharmaceutical sciences, V. 13, p. 12-23, 2018.
54. Karam, T; K; Dalposso, L; M; Casa; D; M; Freitas, G; B; L. **Carqueja (*Baccharis trimera*): utilização terapêutica e biossíntese.** Rev. Bras. Pl. Med, V. 15, nº 2, p. 280-286, 2013.
55. Yang, J; Wang, A; Q; Li, X; J; Fan, X; Yin, S; S; Lan, K. **A chemical profiling strategy for semi-quantitative analysis of flavonoids in Ginkgo extracts.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, V. 123, p. 147-154, 2016.
56. Teles, R. B. A; Diniz, T. C; Pinto, T. C. C; Júnior, R.G.O; Silva, M. G; Lavor, E. M; Fernandes, A.W. C; Oliveira, A. P; Ribeiro, F. P. R. A; Silva, A. A. M; Cavalcante, T. C. F; Júnior, L. J. Q; Almeida, J. R. G. S. **Flavonoids as Therapeutic Agents in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: A Systematic Review of Preclinical Evidences.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity. V. 2018, p. 1-22, 2018.
57. Andersen, O; M; Markham, K; R. **Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications.** Caps. 4 e 5. Editora: CRC Press Taylor & Francis Group, Nova York, 2006.
58. Garcez, W. S; Garcez, F. R; Silva, L. M. G. E; Sarmiento, U. C. **Substâncias de Origem Vegetal com Atividade Larvívica Contra *Aedes aegypti*.** Revista Virtual de Química, Vol. 5, nº 3, p. 363-393, 2013.
59. Mahapatra, D; K; Bharti; S; K; Asati, V. **Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives.** European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 101, p. 496-524, 2015.

60. Silva, W; A; Andrade, C; K; Z; Napolitano, H; B; Vencato, I; Lariucci, C; Castro, M; R; C; Camargo, A; J. **Biological and Structure-Activity Evaluation of Chalcone Derivatives against Bacteria and Fungi.** Journal Brazilian Chemical Society, Vol. 24, No. 1, p. 133-144, 2013.
61. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/sonogashira-coupling.shtm>. Acesso em 12 de Junho de 2018.
62. Souza, L. F. S. **Síntese de carboxi-chalconas com ação inibitória de proteínas tirosina fosfatase de *Mycobacterium tuberculosis*.** Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina, Fevereiro de 2014.
63. Batalha, P. N; Sagrillo, F. S; Gama, I. L. **Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos.** Revista virtual de química. V.6, nº 2, p. 494-550, 2013.
64. Zhuang, C; Zhang, W; Sheng, C; Zhang, W; Xing, C; Miao, Z. **Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry.** Chemicals Reviews, Vol. 117, p. 7762-7810, 2017.
65. Jayasooriya, R; G; P; T; Molagoda, I; M; N; Park, C; Jeong, J; W; Choi; Y; H; Moon, D; O; Kim, M; O; Kim, G; Y. **Molecular chemotherapeutic potential of butein: A concise review.** Food and Chemical Toxicology, Vol. 112, p. 1-10, 2018.
66. Santos, L. **Síntese, caracterização e avaliação do potencial biológico de derivados obtidos a partir de chalconas.** Tese de Doutorado, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Dezembro de 2008.

67. Mourad, M. A. E; Abdel-Aziz, M; Abuo-Rahma, G. E. D. A. A; Farag, H. H. **Design, synthesis and anticancer activity of nitric oxide donating/chalcone hybrids.** European Journal of Medicinal Chemistry. V. 54, p. 907-913, 2012.
68. Singh, P; Anand, A; Kumar, V. **Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review.** European Journal of Medicinal Chemistry. V. 85, p. 758-777, 2014.
69. World Health Organization. **Dengue guidelines for diagnosis treatment, prevention and control.** 9<sup>o</sup> edição, p. 1-160, 2009.
70. Santos, S. R. L; Melo, M. A; Cardoso, A. V; Santos, R. L. C; de Souza, D.P; Cavalcanti, S. C. H. **Structure-activity relationships of larvicidal monoterpenes and derivatives against *Aedes aegypti* Linn.** Chemosphere. V. 84, nº 1, p. 150-153, 2011.
71. Finney, D. J. **Probit analysis.** J. Pharm. Sci. Vol. 60, p. 1432.
72. Ritter, M; Martins, R; M; Rosa, S; A; Malavolta, J; L; Lund, R; G; Flores, A; F; C; Pereira, C; M; P. **Green Synthesis of Chalcones and Microbiological Evaluation.** Journal Brazilian Chemical Society, Vol. 26, nº. 6, p. 1201-1210, 2015.
73. Petrov, O; Ivanova; Y; Gerova; M. **SOCl<sub>2</sub>/EtOH: Catalytic system for synthesis of chalcones.** Catalysis Communications, Vol 9, p. 315–316, 2008.
74. Padmavathi, K; N, Basavaraju, Y; B, Umesha, B. **Synthesis and characterization of tetralones as intermediates for podophyllotoxin analogues.** European Journal of Chemistry, Vol 7, nº 2, p. 192-194, 2016.

75. Harborne, J; B; Mabry, T, J; Mabry, H. **The flavonoids. Advances in Research**, Londres.
76. P.K. Agrawal. **Carbon-13 NMR of Flavonoids**. Elsevier Science publishers B.V, Amsterdam.
77. Silverstein, Robert M; Webster, Francis X; Kiemle, David J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Editora: LTC, 7ª edição; Rio de Janeiro, 2006.
78. Barbosa, Luiz Cláudio de Almeida. **Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Editora: UFV - UNIV. FED. VICOSA; 1ª edição; Minas Gerais.
79. Borchhardt, D; M; Mascarello, A; Chiaradia, L; D; Nunes, R; J; Oliva, G; Yunes, R; A; Andricopulo A; D. **Biochemical Evaluation of a Series of Synthetic Chalcone and Hydrazide Derivatives as Novel Inhibitors of Cruzain from *Trypanosoma cruzi***. Journal Brazilian Chemical Society, Vol. 21, p. 142-150, 2010.
80. Zheng, C; J; Jiang, S; M; Chen, Z; H; Ye, B; J; Piao, H; R. **Synthesis and Anti-Bacterial Activity of Some Heterocyclic Chalcone Derivatives Bearing Thiofuran, Furan, and Quinoline Moieties**. Arch. Pharm. Chem. Life Sci, Vol, 344, p.689–695, 2011.

# APÊNDICES

**Tabela A1: Dados de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (DEPT 135°) das chalconas C-1, C-2, C-3, C-4 e C-7.**

H/C	C-1		C-2		C-3		C-4		C-7	
	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>	δ <sub>H</sub>	δ <sub>C</sub>
<b>1'</b>	-	138,1	-	138,5	-	135,1	-	133,3	-	130,1
<b>2'</b>	8,07 (dt, J= 8,07 e 2,08 Hz, 1H)	132,7	7,98 (dt, J= 8,02 e 2,03Hz, 1H)	130,3	8,04 (dt, J = 8,74 e 2,07 Hz, 1H)	130,8	7,56 (d, J =1,65 Hz, 1H)	124,47	8,07 (d, J = 8,90 Hz, 1H)	131,3
<b>3'</b>	7,69 (td,J= 8,05 e 2,50 Hz, 1H)	130,5	7,50 (m, 1H)	128,6	7,68 (dd, J =7,60 e 1,80 Hz, 1H)	113,8	-	151,5	7,64 (d, J = 8,65 Hz, 1H)	113,8
<b>4'</b>	7,56 (td,J= 8,01 e 2,09 Hz, 1H)	128,9	7,50 (m, 1H)	132,6	-	163,4	-	148,3	-	163,2
<b>5'</b>	7,69 (td,J= 8,05 e 2,50 Hz, 1H)	130,5	7,50 (m, 1H)	128,6	7,68 (dd, J =7,60 e 1,80 Hz, 1H)	113,8	6,92 (d, J = 8,15 Hz, 1H)	107,8	6,98 (dd, J = 8,65 Hz, 1H)	113,8
<b>6'</b>	8,07 (dt, J= 8,07 e 2,08 Hz, 1H)	132,7	7,98 (dt, J=8,7 e 2,03 Hz 1H)	130,3	8,04 (dt, J = 8,74 e 2,07 Hz, 1H)	130,8	7,68 (dd, J = 1,7 Hz, 1H)	108,4	8,07 (d, J = 8,90 Hz, 1H)	131,3
<b>1</b>	-	134,7	-	127,7	-	131,1	-	127,7	-	131,4
<b>2</b>	7,46 (m, 1H)	128,6	7,42 (dt, J= 8,05 e 2,06 Hz, 1H)	128,5	7,02 (dt, J = 8,90 e 2,05 Hz, 1H)	128,9	7,64 (d, J =8,02 Hz, 1H)	130,1	7,64(d, J = 8,65 Hz, 1H)	130,7
<b>3</b>	7,46 (m, 1H)	128,5	6,86 (d, J= 8,68 Hz, 1H)	114,5	7,46-7,44 (m, 1H)	128,3	6,96 (d, J = 8,75 Hz, 1H)	114,4	6,94 (d, J = 8,75 Hz, 1H)	114,4
<b>4</b>	7,46 (m, 1H)	128,4	-	161,8	7,46-7,44 (m, 1H)	130,3	-	161,6	-	161,4
<b>5</b>	7,46 (m, 1H)	128,5	6,86 (d, J= 8,68 Hz, 1H)	114,5	7,46-7,44 (m, 1H)	128,3	6,96 (d, J = 8,75 Hz, 1H)	114,4	6,94 (d, J = 8,75 Hz, 1H)	114,4
<b>6</b>	7,46 (m, 1H)	128,6	7,42 (dt, J= 8,05 e 2,06 Hz, 1H)	128,5	7,02 (dt, J = 8,90 e 2,05 Hz, 1H)	128,9	7,64 (d, J =8,02 Hz, 1H)	130,1	7,01 (d, J = 8,90 Hz, 1H)	130,7
<b>β</b>	7,86 (d, J= 15,72 Hz, 1H)	144,8	7,75 (d, J=15,64 Hz, 1H)	144,7	7,84 (d, J = 15,65 Hz, 1H)	143,9	7,80 (d, J = 15,55 Hz, 1H)	144,1	7,80 (d, J = 15,55 Hz, 1H)	143,7
<b>α</b>	7,59 (d, J= 15,72 Hz, 1H)	121,9	7,39 (d, J= 15,63 Hz, 1H)	119,7	7,58 (d, J = 15,65 Hz, 1H)	121,9	7,40 (d, J = 15,55 Hz, 1H)	119,4	7,47 (d, J = 15,55 Hz, 1H)	119,5
<b>β</b>	-	190,5	-	189, 9	-	188,7	-	188,3	-	188,7
<b>OCH<sub>3</sub>-4'</b>	-			-	3,93 (s, 3H)	55,5	-	-	3,92 (s, 3H)	55,4
<b>OCH<sub>3</sub>-4</b>	-		3,75 (s, 3H)	58,0	-	-	3,93 (s, 3H)	55,4	3,89 (s, 3H)	55,3
<b>OCH<sub>2</sub>O</b>	-		-		-	-	6,09 (s, 2H)	101,8		



**Tabela A2: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (DEPT 135°) das chalconas C-5, C-6 e C-8**

H/C	C-5		C-6		C-8	
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	-	138,2	-	128,7	-	132,9
2	8,13 (dt, $J = 8,20$ e $1,45$ Hz, 2H)	128,7	8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)	130,9	7,63 (d; $J = 1,6$ Hz, 1H)	124,4
3	7,92-8,00 (m, 1H)	129,0	7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)	113,9	-	148,3
4	7,92-8,00 (m, 1H)	133,6	-	163,5	-	151,7
5	7,92-8,00 (m, 1H)	129,0	7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)	113,9	6,95 (d; $J = 8,15$ Hz, 1H)	107,9
6	8,13 (dt, $J = 8,20$ e $1,45$ Hz, 2H)	128,6	8,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)	130,9	7,74(dd; $J = 8,15$ Hz e $1,70$ Hz, 1H)	108,4
1	-	133,6	-	133,7	-	133,7
2	8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)	123,4	8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)	124,6	8,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)	123,5
3	7,55-7,65 (m, 1H)	125,4	7,92-7,97 (m, 1H)	125,4	7,91-7,96 (m, 1H)	125,4
4	7,55-7,65 (m, 1H)	128,4	7,92-7,97 (m, 1H)	126,3	7,91-7,96 (m, 1H)	126,2
5	7,55-7,65 (m, 1H)	128,5	7,92-7,97 (m, 1H)	128,7	7,91-7,96 (m, 1H)	128,7
6	7,55-7,65 (m, 1H)	125,6	7,55-7,64 (m, 1H)	125,4	7,55-7,59 (m, 1H)	125,4
7	7,55-7,65 (m, 1H)	126,3	7,55-7,64 (m, 1H)	126,2	7,55-7,59 (m, 1H)	126,2
8	7,55-7,65 (m, 1H)	124,6	7,55-7,64 (m, 1H)	123,6	7,55-7,59 (m, 1H)	123,5
9	-	130,7	-	131,0	-	130,6
10	-	133,7	-	132,6	-	132,5
$\beta$	8,72 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	141,7	8,69 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	140,9	8,68 (d; $J = 15,4$ Hz, 1H)	141,1
$\alpha$	7,68 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	126,9	7,67 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	126,8	7,62(d, $J = 15,4$ Hz, 1H)	126,9
$\beta'$	-	190,5	-	188,5	-	188,0

**Tabela A3: Dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (DEPT  $135^\circ$ ) das chalconas C-9 e C-10**

H/C	C-9		C-10	
	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
<b>1'</b>	-	131,06	-	132,9
<b>2'</b>	8,05 (d, $J = 8,9$ e $2,1$ Hz, 1H)	130,7	7,53 (d, $J = 1,70$ Hz, 1H)	124,5
<b>3'</b>	6,97(d; $J = 8,95$ Hz, 1H)	115,7	-	151,7
<b>4'</b>	-	163,3	-	148,2
<b>5'</b>	6,97(d; $J = 8,95$ Hz, 1H)	115,7	6,89 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H)	107,8
<b>6'</b>	8,05 (d, $J = 8,0$ e $2,0$ Hz, 1H)	130,7	7,66 (dd, $J = 8,21$ e $1,75$ Hz, 1H)	108,3
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	-	151,8	-	151,6
<b>3</b>	6,73 (d; $J = 3,4$ Hz, 1H)	113,8	6,70 (d; $J = 3,4$ , 1H)	115,8
<b>4</b>	6,51 (dd; $J = 3,50$ Hz e $1,80$ Hz, 1H)	112,5	6,51 (dd; $J = 3,50$ e $1,80$ Hz, 1H)	112,5
<b>5</b>	7,55 (d; $J = 2,06$ Hz, 1H)	129,9	7,52 (d; $J = 2,01$ Hz, 1H)	130,1
<b><math>\alpha</math></b>	7,50 (d; $J = 15,30$ Hz, 1H)	119,2	7,41(d, $J = 15,30$ Hz, 1H)	119,0
<b><math>\beta</math></b>	7,62 (d, $J = 15,30$ Hz, 1H)	144,6	7,57 (d, $J = 15,30$ Hz, 1H)	144,7
<b><math>\beta'</math></b>	-	188,0	-	187,6
<b>4'-OCH<sub>3</sub></b>	3,88 (s; 3H)	55,4	-	-
<b>OCH<sub>2</sub>O</b>	-	-	6,09 (s; 2H)	101,8

